

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer colorrectal

Intraoperative radiation therapy in
the treatment of colorectal cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer colorrectal

Intraoperative radiation therapy in
the treatment of colorectal cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer colorrectal - Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.

1 archivo pdf ; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-14-006-1

D.L.: C 370-2014

1. Radioterapia 2. Neoplasias colorrectales I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Dirección: Marisa López García.

Autoría: Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino.

Documentalista: Beatriz Casal Acción.

Este documento se ha realizado en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos.

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer colorrectal. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece al **Dr. José M^a Borrás Andrés**, director del Plan Oncológico de Cataluña y al **Dr. Antonio Gómez Caamaño**, Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de intereses: los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Financiación: a cargo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos, financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: enero 2014.

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO: 680-14-006-1

Depósito legal: C 370-2014

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer colorrectal

Intraoperative radiation therapy in
the treatment of colorectal cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	11
Lista de tablas	13
Lista de figuras	15
Resumen	17
Summary	21
1 Introducción	25
1.1 Cáncer colorrectal.	26
1.1.1 Epidemiología.	26
1.1.2. Mortalidad	27
1.1.3 Supervivencia	29
1.1.4 Factores de riesgo y preventivos.	30
1.1.5 Diagnóstico y detección	31
1.1.6 Estadíaje.	33
1.1.7 Aspectos generales del tratamiento	35
1.2 Radioterapia	38
1.3 Radioterapia intraoperatoria	40
2 Objetivos	47
3 Métodos	49
3.1 Búsqueda bibliográfica.	49
3.2 Criterios de selección de los estudios	50
3.3 Extracción de datos.	51
3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	51

4 Resultados	53
4.1 Búsqueda bibliográfica	53
4.2 Resultado de revisiones sistemáticas previas	54
4.3 Características de los estudios	55
4.3.1 Tumores primarios localmente avanzados	55
4.3.2 Tumores recurrentes	58
4.4 Eficacia: recurrencia y supervivencia	61
4.4.1 Tumores primarios localmente avanzados	61
4.4.2 Tumores recurrentes	63
4.5 Resultados de seguridad	66
4.5.1 Tumores primarios localmente avanzados	66
4.5.2 Tumores recurrentes	69
4.6 Resultados de los proyectos en marcha	72
5 Discusión	73
5.1 Características de los estudios	73
5.2 Limitaciones de los estudios	74
5.3 Discusión de la eficacia/efectividad	76
5.3.1 Tumores primarios localmente avanzados	77
5.3.2 Tumores recurrentes	81
5.4 Discusión de la seguridad	85
5.4.1 Tumores primarios	86
5.4.2 Tumores recurrentes	89
5.5 Consideraciones de la técnica	90
6 Conclusiones	95
7 Bibliografía	99

Anexos	111
Anexo A. Clasificación TNM para el cáncer colorrectal según la American Joint Committee on Cancer y la International Union Against Cancer . . .	111
Anexo B. Estrategia de búsqueda.	113
Anexo C. Clasificación de la calidad de la evidencia científica (SIGN)	117
Anexo D. Artículos incluidos en la revisión sistemática de 2009.	119
Anexo E. Artículos incluidos en la revisión sistemática de 2012.	121
Anexo F. Tablas de evidencia: RIO en el tratamiento del cáncer colorrectal primario localmente avanzado.	123
Anexo G. Tablas de evidencia: RIO en el tratamiento del cáncer colorrectal recurrente	133
Anexo H. Artículos excluidos.	141

Lista de abreviaturas

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ASTRO: *American Society for Radiation Oncology*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

CCT: *Current Controlled Trials*

DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*

EBRT/RT: *External Beam Radiotherapy*. Radioterapia externa

5-FU: 5-fluorouracilo

Gy: Gray

HDR-IORT (Brachytherapy): Braquiterapia de alta tasa de dosis

HTA: *Health Technology Assessment*

ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*

IME: Índice Médico Español

IOERT: *Intra Operative Electron Radiation Therapy*

IORT: *Intra Operative Radiation Therapy*

NHS EED: *Economic Evaluation Database del National Health Service*

OMS: Organización Mundial de la Salud

RIO: Radioterapia Intraoperatoria

RIOe: Radioterapia Intraoperatoria con electrones

RTOG/EORTC: *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)*

SOMA-LENT: Late effects in normal tissues, subjective, objective, management and analytic scales

TME: Total mesorectal escision

Lista de tablas

Tabla 1: Clasificación histológica de los tumores de colon y recto.	36
Tabla 2: Supervivencia del cáncer colorrectal a los 5 años ajustada por estadio y raza (2003-2010)	29
Tabla 3: Principales pruebas de detección precoz del cáncer colorrectal	32
Tabla 4: Síntomas y signos de sospecha de cáncer colorrectal.	33
Tabla 5: Clasificación TNM según la AJCC (7ª edición) y equivalencia con otros sistemas de clasificación.	34
Tabla 6: Opciones terapéuticas del cáncer colorrectal.	36
Tabla 7: Principales diferencias entre IOERT y HDR-IORT	42
Tabla 8: Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.	50
Tabla 9. Características de los estudios en tumores colorrectales localmente avanzados	56
Tabla 10. Características de los estudios en tumores colorrectales recurrentes.	59
Tabla 11. Resultados de efectividad de RIO en tumores colorrectales localmente avanzados	62
Tabla 12. Resultados de efectividad de la RIO en tumores colorrectales recurrentes	65
Tabla 13. Resultados de seguridad en tumores colorrectales localmente	66
Tabla 14. Resultados de seguridad en cáncer colorrectal recurrente.	70
Tabla 15. Principales características del ensayo clínico en fase de desarrollo	72
Tabla 16: Dosis de RIO administrada en los estudios en función del margen de resección y resultados de eficacia a 5 años	83

Lista de figuras

Figura 1: Sección transversal del colon.	25
Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad del cáncer colorrectal ajustada x 100 000 (población estándar europea) en España (2001-2011)	29
Figura 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica	53

Resumen

Introducción: la radioterapia es uno de los pilares del tratamiento del cáncer, con un interés creciente por las técnicas que irradian sólo el área de mayor riesgo de recidiva local. En las últimas décadas se han producido importantes avances en las técnicas de radiación intraoperatoria como parte del tratamiento combinado de diversos tipos de tumores, especialmente de los estadios localmente avanzados y recurrentes de los tumores colorrectales, y en asociación con la radioterapia convencional. Entre estas técnicas se encuentra la RIO, que trata de mejorar el control local de la enfermedad mediante la administración de una única dosis de radiación ionizante, directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica, permitiendo aumentar la dosis sin incrementar la toxicidad asociada, por lo que se presenta como complemento del actual tratamiento.

Objetivos: evaluar la efectividad de la RIO como tratamiento adyuvante del actual tratamiento estándar del cáncer colorrectal, en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos e impacto en la calidad de vida. Determinar la seguridad de dicho procedimiento en términos de toxicidad aguda y tardía.

Métodos: se realizó una búsqueda de la literatura científica, desde enero de 2000 hasta agosto de 2013, en las principales bases de datos biomédicas: CRD (HTA, DARE, NHS EED), Biblioteca Cochrane Plus, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-IME, Clinical Trials Registry, ICTRP y CCT. Este proceso se completó con una búsqueda general en páginas de calidad de internet para localizar literatura gris. Dos revisores independientes realizaron la selección de los artículos siguiendo unos criterios de inclusión establecidos a priori, excluyéndose entre otros, estudios que evalúan fuentes de radiación internas o braquiterapia (HDR-IORT) y estudios de menos de 100 pacientes, resolviendo las posibles discrepancias por consenso. Se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los artículos seleccionados. Posteriormente, se realizó la extracción y síntesis de datos en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de la escala SIGN.

Resultados: se seleccionaron 44 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 23 cumplieron los criterios de inclusión: 2 revisiones sistemáticas, 3 ensayos clínicos aleatorios, 1 análisis combinado de series de casos internacional y 17 series de casos. La indicación para la RIO fue el cáncer colorrectal localmente avanzado (64,4%) y el cáncer recurrente (35,6%), con un total de 3155 pacientes incluidos. Los tumores en el colon

representaron el 1,9% de los tumores localmente avanzados y el 16% de los recurrentes. En ambos casos el reclutamiento de los pacientes se inició a principios de la década de los 90 y hasta 2010-2011. En el tratamiento de los tumores localmente avanzados, los ensayos clínicos no obtienen, en términos de eficacia y de supervivencia, una mejora significativa con respecto a los controles, mostrando a 5 años un control local y una supervivencia global del 90%-92% y del 64% al 70%, respectivamente. Las revisiones sistemáticas indican que la asociación de la RIO al tratamiento multidisciplinar reduce la incidencia de recurrencias locales y ayuda a mejorar el control local y la supervivencia, sin incrementar las complicaciones. El resto de los estudios observacionales muestran una incidencia de recurrencias locales (dentro del área tratada con RIO) baja, variando entre el 2% y el 19%, con un control local superior al 90% y una supervivencia global que oscila entre el 52% y el 82%. Los estudios que analizaron la eficacia del tratamiento combinado (RQT+cirugía+RIO) en la enfermedad recurrente, fueron de carácter observacional y descriptivo, e indican una incidencia de recurrencias a 5 años del 30% al 46%, proporcionando un CL a 5 años que varía entre el 41% y el 68%. La supervivencia global a 5 años no superó el 43%, desglosándose los resultados en función del estado de los márgenes de resección (R0: 46%-63%, R1: 26% y R2: 0%-24%). En términos de seguridad no se observa un incremento de la misma, tanto en el caso de los tumores localmente avanzados como recurrentes. Ninguno de los ensayos clínicos encontró diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento, aunque de forma global los pacientes tratados con RIO desarrollaron mayor toxicidad, preocupando la aparición de ciertas complicaciones que no se observaron en los controles. Las complicaciones más frecuentes fueron las relacionadas con la herida quirúrgica (infección, absceso, rotura de la anastomosis), las complicaciones gastrointestinales, la obstrucción o estenosis de los uréteres y la neuropatía periférica.

Discusión: el principal obstáculo a la hora de evaluar el impacto de la RIO en los resultados clínicos es la dificultad de la realización de ensayos clínicos. Además, la mayoría de los datos disponibles proceden de experiencias en un solo centro y la comparación del tratamiento se ve limitada por la selección de los pacientes y el análisis retrospectivo. Por otra parte, como la RIO se administra como refuerzo del tratamiento neoadyuvante de quimiorradiación y la radioterapia estándar generalmente se administra tras la RIO, es complejo determinar el valor incremental de la RIO y su impacto en los resultados clínicos. A pesar de que los ensayos clínicos que evalúan la utilización de la RIO en el tratamiento de los tumores localmente avanzados no muestran ninguna mejora significativa con respecto a los controles, algunas organizaciones y guías de práctica clínica consideran su utilización en determinados

pacientes cuando está disponible en el centro, aunque por el contrario, otras la consideran experimental. En el caso de los tumores recurrentes, dado que todos los estudios recuperados son de carácter observacional y carecen de grupo de comparación, y por tanto están sujetos a mayor número de sesgos, se desconoce en que medida los resultados incluidos proporcionan una información válida y aplicable. En general, la heterogeneidad encontrada en las características de los pacientes, en aspectos asociados a la realización de la técnica y considerados relevantes, en el protocolo de tratamiento o en el tiempo de seguimiento, así como la adición de tratamientos, son aspectos que limitan seriamente la posibilidad de formular conclusiones definitivas.

Conclusiones: los resultados que evalúan la asociación de la RIO al tratamiento combinado del cáncer colorrectal localmente avanzado indican que dicha asociación alcanza buenos resultados pero no suponen ningún incremento en términos de efectividad y de supervivencia global, ni una reducción significativa en términos de seguridad respecto al tratamiento convencional (cirugía y radioquimioterapia). En términos de seguridad, la RIO no incrementa la tasa de complicaciones, presentando efectos adversos a corto y largo plazo equiparables. Preocupa la mayor incidencia de efectos adversos relacionados con la incisión quirúrgica y la aparición de complicaciones que no se desarrollan en los controles. En el caso de los tumores recurrentes la evidencia disponible además de tener baja calidad es mucho más escasa.

Summary

Introduction: radiotherapy is one of the supports of cancer treatment, with growing interest in techniques that irradiate only the area at greatest risk of local recurrence. In recent decades, there have been important advances in intraoperative radiation techniques, both as part of combined treatment of different types of tumours, locally advanced and recurrent stages of colorectal cancer in particular, and in association with conventional radiotherapy. Such techniques include intraoperative radiation therapy (IORT), which seeks to enhance local control of the disease by administering a single dose of radiation directly to the tumour bed, thereby enabling dosages to be raised without increasing related toxicity, and thus constituting a complement to current treatment.

Objectives: to assess the effectiveness of IORT as a boost for the current standard treatment of colorectal cancer, in terms of recurrence, survival, cosmetic results and impact on quality of life; and to ascertain the safety of this procedure, in terms of acute and late toxicity.

Methods: a search of the scientific literature was conducted, from January 2000 to August 2013, in the main biomedical databases, i.e., Centre for Reviews and Dissemination (Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS Economic Evaluation Database), Cochrane Plus Library, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-*Índice Médico Español*, Clinical Trials Registry, WHO International Clinical Trials Registry Platform and Current Controlled Trials. This process was completed by a general search of quality Internet web pages to locate grey literature. Two independent reviewers selected the papers in accordance with pre-established inclusion and exclusion criteria, excluding, among others, studies that assessed internal sources of radiation or brachytherapy (HDR-IORT) and studies with fewer than 100 patients, with any disagreements being resolved by consensus. A manual review was also performed of the bibliographic references cited in the papers selected. The data were then extracted and summarised in evidence tables. Study quality was assessed using the SIGN scale.

Results: of the 44 studies selected for full-text appraisal, 23 met the inclusion criteria, and comprised 2 systematic reviews, 3 randomised clinical trials, 1 multi-national pooled analysis and 17 case series. Indication for IORT was locally advanced colorectal cancer (64,4%) and recurrent cancer (35,6%), with 3155 patients included. Tumours in the colon accounted for 1,9% of locally

advanced tumours and 16% of recurrent tumours. In both cases, patients were recruited from the early 1990s until 2010-2011. In the treatment of locally advanced disease, the clinical trials resulted in no significant improvement over controls in terms of efficacy and survival, with local control and overall survival at 5 years of 90%-92% and 64%-70% respectively. The systematic reviews indicated that associating IORT with multidisciplinary treatment reduced incidence of local recurrences and helped improve local control and survival, without increasing complications. The remaining observational studies reported a low incidence of local recurrences (within the area treated with IORT) of 2%-19%, local control in excess of 90% and overall survival ranging from 52% to 82%. The studies that analysed the efficacy of combined treatment (radiochemotherapy+surgery+IORT) in recurrent disease were of an observational and descriptive nature, and indicated an incidence of recurrences at 5 years of 30%-46% and local control at 5 years of 41%-68%. Overall survival did not exceed 43% at 5 years, with results being broken down by resection margin status (R0:46%-63%, R1:26% and R2:0%-24%). No increase in safety was observed in either locally advanced or recurrent disease. None of the clinical trials detected significant differences between the two types of treatment, though patients treated with IORT developed greater overall toxicity, with certain complications not observed in the controls raising concern. The most frequent complications were those linked to surgical wound (infection, abscess, anastomotic leakage), gastrointestinal complications, urethral obstruction or strictures, and peripheral neuropathy.

Discussion: the main obstacle when it comes to assessing the impact of IORT on clinical results is the difficulty of undertaking clinical trials. In addition, most of the available data come from single centre experiences, and the comparison of treatments is limited by the selection of patients and retrospective analysis. Furthermore, as IORT is administered as a booster to neoadjuvant treatment of chemoradiation and standard radiotherapy is generally administered after IORT, the incremental value of IORT and its impact on clinical results is difficult to ascertain. Despite the fact that the clinical trials which evaluate the use of IORT in the treatment of locally advanced disease show no significant improvement with respect to controls, some organisations and clinical practice guidelines consider the use of IORT in certain patients in those instances where the technique is available, while others, in contrast, regard it as experimental. In the case of recurrent tumours, as all the studies retrieved were of an observational nature, lacked a comparison group and were thus liable to a greater number of biases, it is not known to what extent their results provide valid and applicable information. In general, the heterogeneity observed in patient characteristics, in aspects associated with the technique's performance that are considered relevant,

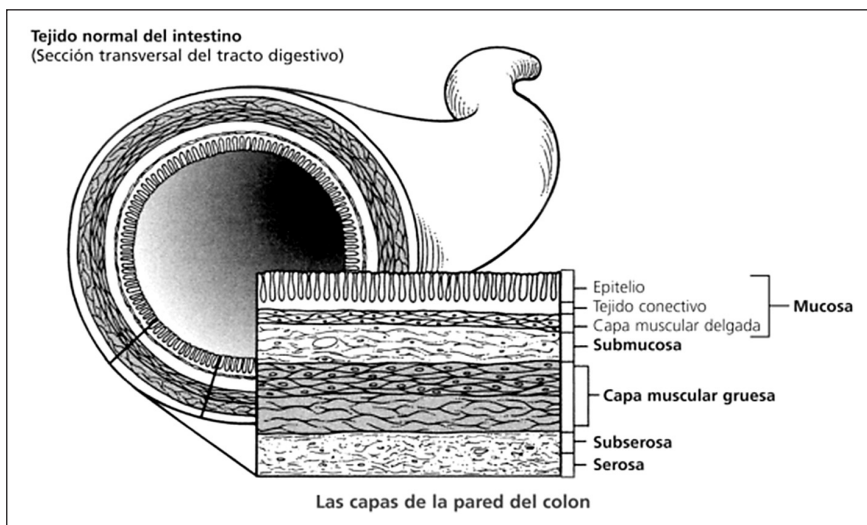
and in the treatment protocol or follow-up time, coupled with the addition of treatments, are aspects that seriously limit the possibility of drawing definitive conclusions.

Conclusions: the results which evaluate IORT's association with combined treatment of locally advanced colorectal cancer indicate that, while this association achieves good results, it does not amount to an increase in effectiveness and overall survival, or to a significant reduction in safety regard to conventional treatment (surgery and radiochemotherapy). In terms of safety, IORT does not increase the complication rate, displaying comparable short- and long-term complications. A matter for concern is the higher incidence of adverse effects related with the surgical incision and the appearance of complications that do not arise in controls. In the case of recurrent disease, the available evidence is, not only of low quality, but is far less abundant.

1 Introducción

El cáncer colorrectal consiste en un crecimiento incontrolado de células que se origina en la mucosa del intestino grueso (colon, lesión ubicada a más de 15 cm del ano) o del recto (lesión ubicada dentro de los 12 cm del margen anal) y que en la mayoría de los casos comienza en forma de pólipo en el revestimiento interno. Los tumores colorrectales pueden originarse en cada una de las tres capas del intestino: mucosa, muscular y serosa (figura 1), aunque se consideran malignos los tumores que han penetrado en la submucosa a través de la muscularis propia (1).

Figura 1: Sección transversal del colon



Fuente de datos: American Cancer Society (2)

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, que representa el 90%-95% de los tumores colorrectales, seguido del adenocarcinoma coloide o mucinoso que representa el 10% (tabla 1). Éstos comienzan en las células de las glándulas que producen la mucosidad para lubricar el interior del colon y recto. Otros tipos histológicos menos frecuentes, pero que pueden comenzar en el colon o recto incluyen los tumores carcinoides, los tumores del estroma gastrointestinal, los tumores neuroendocrinos, sarcomas, melanomas o linfomas que representan menos del 3% del total (2, 3).

Tabla 1: Clasificación histológica de los tumores de colon y recto

Tumores epiteliales	Adenoma: tubular, vellosos, tubulovelloso, dentado
	Neoplasia intraepitelial (displasia) relacionada con enfermedades inflamatorias crónicas: neoplasia intraepitelial glandular de grado bajo/alto
	Carcinoma: Adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma medular, carcinoma indiferenciado.
	Carcinoide (neoplasia neuroendocrina bien diferenciada): Célula enterocromafina (CE), neoplasia secretora de serotonina, Célula L, péptido similar al glucagón y tumor secretor del polipéptido/péptido YY pancreático, otros.
	Carcinoma-adenocarcinoma (mixto)
Tumores no epiteliales	Lipoma, Leiomioma, tumor del estroma gastrointestinal, Leiomiomasarcoma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma, otros.
	Linfomas malignos: linfoma de célula B de zona marginal con tipo de tejido linfóide relacionado con la mucosa, linfoma de célula de manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma de Burkitt atípico

Fuente: Guía OMS. 2000.(1)

1.1 Cáncer colorrectal

1.1.1 Epidemiología

El cáncer colorrectal representa alrededor del 10% de los cánceres a nivel mundial, ocupando la tercera posición entre los hombres y la segunda entre las mujeres. Según estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS, en 2030 se producirán 15,5 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, de los cuales 2,1 millones serán debidos al cáncer colorrectal (4).

Su incidencia muestra grandes variaciones geográficas. Cerca del 60% de los casos se producen en países desarrollados, sin embargo, mientras en países como Estados Unidos, Europa, Nueva Zelanda o Australia se observa una tendencia descendente, en Japón, Singapur o Israel su incidencia aumenta. Aunque los datos varían entre los diferentes registros, la incidencia del cáncer de colon es aproximadamente tres veces superior a la del recto, con patrones similares para ambos sexos. Sin embargo, la incidencia del cáncer de recto en los hombres es superior a la de las mujeres (4, 5).

La incidencia en Estados Unidos de la enfermedad ha disminuido de forma constante en las dos últimas décadas, reflejo del incremento del uso de los test de cribado, que han permitido la detección y eliminación de los pólipos colorrectales antes de su evolución a tumor. Según los datos del Instituto Nacional del Cáncer, se estima que este año se diagnosticarán en Estados Unidos 102 480 nuevos casos de tumores de colon y 40 340 nuevos casos de tumores de recto (6, 7).

En 2012, España se situó entre los doce primeros países en cuanto a incidencia de cáncer colorrectal, con 48,9 casos por 100 000 habitantes, algo por encima de la media europea (43,5 casos/100 000 habitantes) (8). Su incidencia ha aumentado de forma significativa durante las últimas décadas (9) y presenta grandes variaciones en cuanto al sexo, ya que en 2012 la estimación de la incidencia en los hombres casi duplicaba la de las mujeres (65,6 vs 35,3 casos nuevos/ 100 000 habitantes)(8, 10).

A nivel provincial, los registros de cáncer españoles muestran tasas de incidencia muy variables. Mientras que ciertas provincias como Gerona o País Vasco superan los 40 casos por 100 000 hombres, Albacete o Cuenca no superan los 26 casos/100 000 (tasas ajustadas a la población europea). Por otra parte, Gerona y Tarragona registran las mayores incidencias entre las mujeres (con 27,6 y 25,5 casos por 100 000, respectivamente), mientras que Zaragoza y Albacete registraron menos de 18 casos/ 100 000 (11).

1.1.2. Mortalidad

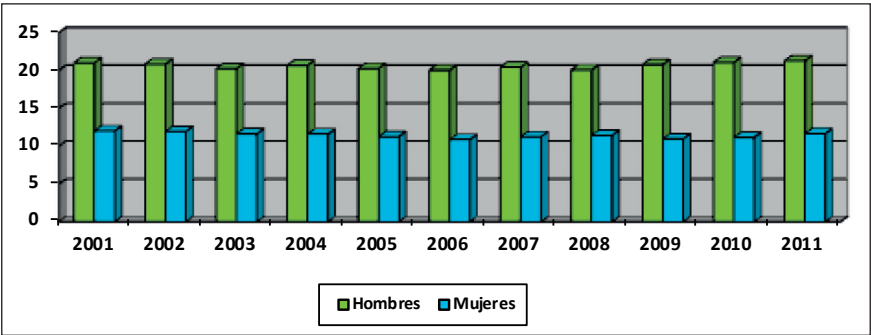
La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el cáncer colorrectal fue responsable de 608 000 muertes en 2008, representando el 8% del total de muertes por cáncer y convirtiéndose en la cuarta causa de mortalidad por ésta enfermedad. Las estimaciones previstas por la IARC de la OMS indican una tendencia ascendente, tanto en hombres como en mujeres, superando el millón de muertes en 2030. Globalmente, la mortalidad es aproximadamente la mitad de la incidencia, concentrándose más del 50% de la misma en los países desarrollados, destacando el oeste de Europa, Australia o Rusia (4, 5). En base a los datos publicados por el *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factor Study 2010*, el cáncer colorrectal ocupó en 2010 la cuarta posición en el ranking de causas de muerte prematura, representando el 4,3% del total de años de vida perdidos. En cuanto a los años de vida ajustados por incapacidad, obtuvo una puntuación de 12, en una escala donde 1 representa la mejor situación y 15 la peor (12).

Dentro de Europa, las mayores tasas de mortalidad de 2012 se registraron en países del centro-este de Europa, como Hungría o Croacia. La tasa de mortalidad en España fue similar a la media europea (19,5 muertes/100 000 habitantes), pero elevada en relación a países como Albania, Chipre o Grecia (6,5-12,1 muertes por 100 000 habitantes) (8). Parte de estas desigualdades pueden deberse a las diferencias existentes en el estilo de vida, en el uso de los test de cribado o en la administración de tratamientos más eficaces (13). A diferencia de Estados Unidos, la mortalidad aumentó en Europa un 1,8% desde el 2004 (10). En 2012, España ocupó la 21ª posición en el ranking europeo de mortalidad por tumores colorrectales, aunque como en el resto de países vecinos, las tasas se mantuvieron estables o aumentaron ligeramente (10). Los métodos de cribado contribuyen de manera eficaz a reducir el riesgo de mortalidad, existiendo datos de una reducción del 16% con la utilización del test de sangre oculta en heces (14), y siendo recomendado su uso por diversas guías, como la *European Guidelines For Quality Assurance In Colorectal Cancer Screening And Diagnosis* (15).

En España, según datos del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) de 2011, los tumores de colon y recto fueron responsables de 11571 y 3691 defunciones respectivamente, produciéndose grandes variaciones entre las diferentes provincias. Así, la tasa de mortalidad por cáncer de colon ajustada a la población europea (muertes por 100 000 habitantes) varió entre 31,41 (Lugo) y 13,67 (Teruel) en los hombres, mientras que en las mujeres osciló entre 17,19 (Palencia) y 6,47 (Melilla). En el caso del cáncer de recto, la mortalidad entre los hombres varió entre 12,63 muertes (Asturias) y 2,37 (Teruel) y entre 5,85 (Lugo) y 1,53 (Cuenca) en el caso de las mujeres (16, 17).

El estudio de la evolución de la mortalidad del cáncer colorrectal en España, también muestra marcadas diferencias en cuanto al sexo. Mientras que en los hombres la mortalidad se estabiliza, en las mujeres se observa una tendencia descendente, aunque en ambos casos a partir del año 2010 se produce un ligero incremento (figura 2) (11). Por Comunidades Autónomas La Rioja, Extremadura y Castilla León mostraron los mayores incrementos anuales (>1,4%), mientras que Aragón y Madrid indicaron descensos del 0,8% y 0,64% respectivamente para el mismo periodo (11, 18, 19).

Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad del cáncer colorrectal ajustada x 100 000 (población estándar europea) en España (2001-2011)



Fuente: Área de epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. (11)

1.1.3 Supervivencia

Las tasas de supervivencia del cáncer colorrectal varían especialmente en función del estadio de la enfermedad, de manera que si se diagnostica en una etapa temprana y localizada, la supervivencia a los 5 años es del 90%. Sin embargo, tan solo el 40% de los tumores se diagnostican en esta etapa. Una vez diseminado a órganos o ganglios linfáticos cercanos, la supervivencia a 5 años es del 70% y si presenta metástasis del 12,5% (tabla 2). En relación a la raza, la blanca presenta mejor supervivencia que la negra, tanto a nivel general como por causa específica y para todos los grupos de edad. Respecto a la edad, se observa una relación inversa especialmente a partir de los 65 años de edad (68,9% en <65 años vs 62,0% en 65+) (20).

Tabla 2: Supervivencia del cáncer colorrectal a los 5 años ajustada por estadio y raza (2003-2010)

	Cáncer Colorrectal invasivo (%)	Raza Blanca (%)	Raza Negra (%)
Todos estadios	64,9	65,5	57,5
Localizado	90,3	90,6	86,7
Regional	70,4	71,0	64,0
Distante	12,5	12,9	9,1
Otros	33,6	31,1	37,0

Fuente: Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). National Cancer Institute. 2013. (20)

Estas estimaciones proceden de Estados Unidos, pero el riesgo real y específico de un individuo puede variar considerablemente en función de las opciones de tratamiento y de la situación geográfica, de manera que la supervivencia a 5 años de un tumor invasivo en Estados Unidos es del 65%, del 54% en el oeste de Europa, del 34% en el este y del 30% en la India (5).

España, presenta una supervivencia media tras 5 años del diagnóstico del 53,6%, similar a la media de los países de nuestro entorno, aunque inferior a la de países como Noruega, Suecia, Suiza o Francia que es del 60%. También existen ciertas diferencias en cuanto a la edad y al sexo, observando que las mujeres entre los 55 y los 64 años de edad presentan una supervivencia a 5 años del 60%, mientras que para el mismo grupo de edad, los hombres no alcanzan el 55% (21).

1.1.4 Factores de riesgo y preventivos

El cáncer colorrectal tiene una etiología fundamentalmente ambiental (dieta) y genética, destacando como factores de riesgo, entre otros (1, 22):

- Edad: especialmente a partir de los 50 años, ya que más del 90% de los casos se presentan en mayores de 50 años.
- Antecedentes personales: cáncer colorrectal, pólipos adenomatosos colorrectales, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) o tumores ginecológicos (ovario o útero).
- Síndromes hereditarios, susceptibilidad genética: representan entre el 10% y el 15% de los tumores colorrectales e incluyen antecedentes familiares de primer grado de poliposis adenomatosa familiar (FAP), cáncer colorrectal hereditario no asociado con poliposis (HNPCC), síndrome de Lynch, síndrome de Turcot, síndrome Peutz-Jeghers o poliposis asociada con MUTYH, entre otros.
- Raza y sexo: especialmente en hombres y de raza negra.
- Factores relacionados con la dieta y el estilo de vida: consumo excesivo de carnes rojas o procesadas a altas temperaturas, dieta rica en grasas y pobre en frutas y verduras, obesidad (grasa corporal y abdominal), inactividad física, consumo excesivo de tabaco y alcohol.

La realización regular de test de cribado y la extirpación de los pólipos adenomatosos son estrategias de prevención de probada eficacia. La reducción del peso corporal, la actividad física y el abandono del hábito tabáquico representan los cambios más relevantes del estilo de vida en la prevención de la enfermedad, al igual que la reducción de la ingesta de alcohol, de carnes rojas o de carbohidratos refinados. La Comisión Europea, a través de la Asociación Europea de Acción Contra el Cáncer, establece una serie de recomendaciones para la prevención del cáncer dirigida a los Estados Miembros (Código Europeo Contra el Cáncer) entre las que se encuentran, entre otras, la adopción de un estilo de vida más saludable y la realización de pruebas de detección precoz a partir de los 50 años de edad (23). El aumento del consumo de antiinflamatorios no esteroideos o de la terapia hormonal sustitutiva han mostrado reducir el riesgo de la enfermedad, pero paralelamente incrementan el riesgo de otras enfermedades (cáncer de mama, enfermedad coronaria o embolia pulmonar) por lo que su uso como agentes quimiopreventivos no se recomienda (2, 5, 24, 25).

1.1.5 Diagnóstico y detección

Los test de cribado son una de las principales herramientas en la detección precoz de la enfermedad en pacientes asintomáticos, existiendo diversas modalidades (tabla 3) cuya eficacia en la reducción de la mortalidad ya ha sido probada (1, 24). Las lesiones neoplásicas superficiales (limitadas a la mucosa o submucosa) y los adenomas avanzados (≥ 1 cm o con componentes vellosos o con displasia severa) son, según la OMS, el objetivo del cribado. Otras organizaciones consideran que se puede realizar limitándose únicamente por grupos de edad o a grupos considerados de riesgo (15, 24, 26). A nivel europeo, el Comité Consultivo para la Prevención del Cáncer en la Unión Europea, en base a la guía europea para el aseguramiento de la calidad del cribado del cáncer colorrectal (27), sugiere la utilización de las pruebas de sangre oculta en heces (FOBT) dentro de los programas de detección precoz y utilizar la colonoscopia para el seguimiento de los casos positivos al test. También indica que dichos cribados se deben realizar en hombres y mujeres entre los 50 y los 74 años de edad a intervalos de 2 años y, desarrollar dichas estrategias en el marco de programas organizados (27, 28). En España existe una Red de Programas de Cribado de Cáncer en la que actualmente participan 9 comunidades autónomas en el cribado del cáncer colorrectal (29), estando prevista la próxima implantación de un programa de cribado colorrectal: sangre oculta en heces (FOBT) 50-69 años a intervalos de 2 años, en todo el Sistema Nacional de Salud.

Tabla 3: Principales pruebas de detección precoz del cáncer colorrectal

	Prueba	Ventajas	Inconvenientes
Detección de pólipos y de cáncer colorrectal	Sigmoidoscopia flexible	Rápida y segura; no requiere preparación intestinal; no utiliza sedación.	Sólo observa la tercera parte del colon; puede pasar por alto pólipos pequeños; no puede extirpar todos los pólipos; molestias; riesgo pequeño de sangrado, infección o perforación intestinal; si el resultado es anormal es necesario colonoscopia
	Colonoscopia	Se observa todo el colon; permite realizar biopsia y extirpar pólipos; permite diagnosticar otras enfermedades.	Puede pasar por alto pólipos pequeños; requiere preparación total del intestino; por lo general requiere algún tipo de sedación; pequeño riesgo de sangrado, infección o perforación intestinal.
	Enema de bario de doble contraste o con contraste de aire	Se observa todo el colon; no requiere sedación.	Puede pasar por alto pólipos pequeños; requiere preparación total del intestino; resultados falso positivo; no permite extirpar pólipos durante la prueba; si el resultado no es normal es necesario colonoscopia
	Colonografía por TC (colonoscopia virtual)	Rápida y segura; se observa todo el colon; no requiere sedación	Puede pasar por alto pólipos pequeños; requiere preparación total del intestino; resultados falso positivo; no permite extirpar pólipos durante la prueba; si el resultado no es normal es necesario colonoscopia
Detección de cáncer (estudios en heces)	Pruebas de sangre oculta en heces (FOBT)	Económica; no presenta riesgo directo al colon; no requiere preparación del intestino (test estándar)	Puede pasar por alto muchos pólipos y algunos cánceres; resultados falso positivo; requiere limitaciones en la dieta antes de la prueba; si el resultado no es normal precisa colonoscopia.
	Prueba inmunquímica fecal (FIT)	Económica; no requiere preparación del intestino; no hay restricciones en la alimentación antes de la prueba.	Puede pasar por alto muchos pólipos y algunos cánceres; resultados falso positivo; si el resultado no es normal precisa colonoscopia.

Fuente: Europa Colon. 2013 (25)

En ocasiones, la sintomatología de la enfermedad es inespecífica, ya que puede existir anemia por sangrado crónico y/o un síndrome constitucional (disminución del apetito, cansancio y pérdida de peso). Además, diversos síntomas considerados de alarma como, cambios en el ritmo intestinal (estreñimiento, diarrea o ritmo alternante), eliminación de moco y/o sangre en las heces (rectorragia o hematoquecia), dolor abdominal o pélvico, signos de obstrucción intestinal, tenesmo, ictericia, disnea o ascitis, pueden malinterpretarse como producidos por otras enfermedades, retrasando el tratamiento de estos tumores (1,3).

La guía de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) recomienda la evaluación de los pacientes que presenten los síntomas y/o signos que se describen en la tabla 4.

Tabla 4: Síntomas y signos de sospecha de cáncer colorrectal

Síntomas y/o signos	Edad (años)	Evaluación
Sangrado rectal y cambios en el hábito intestinal frecuentes y/o heces líquidas	≥40	Colonoscopia
Sangrado rectal y cambios en el hábito intestinal y heces formes	≥40	Colonoscopia o sigmoidoscopia flexible y enema de bajo o Colonografía TC
Sangrado rectal	≥40	Colonoscopia en >50 años y sigmoidoscopia flexible en <50 años
Sangrado rectal y/o síntomas perianales (dolor, discomfort, ulceración, escozor y prolapso) en pacientes con síntomas persistentes (duración >6 semanas)	<40	Procto-sigmoidoscopia como mínimo
Cualquier otra combinación de síntomas	<40	Examen ambulatorio recomendado en primera instancia
Anemia de déficit de hierro sin explicación	Cualquiera	Colonoscopia y endoscopia gastrointestinal superior
Sospecha de masa rectal o abdominal	Cualquiera	Evaluación clínica en pacientes ambulatorios

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2011 (24)

1.1.6 Estadíaaje

La estadificación determina la extensión del cáncer y es uno de los factores más importantes para determinar el pronóstico y las opciones de tratamiento. Se basa en los resultados del examen físico, del examen de la muestra histopatológica (obtenida por biopsia o escisión local), de los estudios de imagen (MRI, CT, PET) y de los resultados de la cirugía.

Por lo general, la estadificación se realiza tras la exploración quirúrgica del abdomen y el examen patológico de la muestra quirúrgica que debería incluir entre otros criterios: el grado del cáncer, la profundidad de penetración y extensión a las estructuras adyacentes, el número de ganglios linfáticos regionales evaluados y positivos, la presencia de metástasis, el estado de los márgenes (proximales, distales y radiales), el efecto del tratamiento neoadyuvante o la invasión linfovascular y perineural (22, 26).

Dicha estadificación se realiza mediante el sistema TNM desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer (ACJJ)*, donde la categoría T describe la profundidad de la penetración del tumor, la categoría N el número de ganglios linfáticos evaluados y el número de positivos y la categoría M la propagación o metástasis a órganos distantes como el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos distantes (anexo A). Una vez determinadas las categorías, se realiza un agrupamiento por estadios desde el I (etapa menos avanzada) hasta el IV (etapa más avanzada). Existen sistemas de clasificación más antiguos y menos precisos como el sistema Dukes, el Astler-Coller o el MAC (modificación del Astler-Coller) por lo que se recomienda utilizar el TNM (tabla 5)(30).

Tabla 5: Clasificación TNM según la AJCC (7ª edición) y equivalencia con otros sistemas de clasificación.

Estadios según AJCC	Clasificación TNM	Dukes	MAC	Supervivencia 5 años
Estadio 0	Tis N0 M0	---	---	---
Estadio I	T1 N0 M0	A	A	>90%
	T2 N0 M0	A	B1	
Estadio IIA	T3 N0 M0	B	B2	85%-60%
Estadio IIB	T4a N0 M0	B	B2	
Estadio IIC	T4b N0 M0	B	B3	
Estadio IIIA	T1-2 N1/N1c M0	C	C1	60%-55%
	T1 N2a M0	C	C1	
Estadio IIIB	T3-T4a N1/N1c M0	C	C2	42%-35%
	T2-T3 N2a M0	C	C1/C2	
	T1-T2 N2b M0	C	C1	
Estadio IIIC	T4a N2a M0	C	C2	27%-25%
	T3-T4a N2b M0	C	C2	
	T4b N1-2 M0	C	C3	
Estadio IVA	Cualq T, cualq N, M1a	---	---	7%-5%
Estadio IVB	Cualq T, cualq N, M1b	---	---	

Fuente: American Joint Committee on Cancer (30, 31)

También se pueden utilizar descriptores opcionales que aportan otra información de interés (22, 26):

- Categoría G: describe en qué medida el tumor se asemeja al tejido normal pudiendo ayudar a predecir cómo de rápido crecería éste.

Se distinguen 5 tipos, presentando mejor pronóstico los grados más bajos: Gx (no se puede identificar el grado del tumor), G1 (células bien diferenciadas) hasta G4 (células no diferenciadas) (31).

- Prefijo “y”: indica estadificación patológica realizada tras el tratamiento neoadyuvante (yp).
- R: describe la integridad de la resección: R0 indica resección completa con todos los márgenes negativos, R1 resección incompleta con afectación microscópica de un margen y R2 resección incompleta con enfermedad macroscópica presente (tumor residual no extirpado).
- Respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante: se recomienda su clasificación en una escala de 0 (respuesta completa: no se observan células cancerosas viables) a 3 (mala respuesta: mínima o nula del tumor; cáncer residual extenso).

El margen de resección circunferencial (MRC) es un parámetro importante en la estadificación patológica ya que se ha demostrado que es un factor de predicción sólido tanto de recidiva local como de supervivencia general. Se define como el margen radial más cercano entre el punto de penetración más profundo del tumor y el borde del tejido blando extraído o el borde de un ganglio linfático. La identificación del MRC se realiza mediante la evaluación de la circunferencia exterior de la muestra, definiéndose como positivo la presencia de un tumor a 1-2 mm del margen transeccionado o la presencia de células tumorales en el diámetro del mismo (22, 26).

1.1.7 Aspectos generales del tratamiento

El tratamiento del cáncer colorrectal es de carácter multidisciplinar y en él deben participar diversas especialidades médicas y quirúrgicas (aparato digestivo, oncología médica, oncología radioterapéutica, radiodiagnóstico, etc.) con el objetivo de lograr un control eficaz de la enfermedad. La elección de la modalidad de tratamiento depende de muchos factores dependientes del paciente (edad, comorbilidades, voluntad o preferencia, etc.), del tumor (localización anatómica, histología, estadio de la enfermedad, etc.) y del tratamiento (tolerancia, eficacia, seguridad, etc.) (3).

La determinación de un plan de tratamiento óptimo es un proceso complejo. Además de las decisiones relacionadas con la cirugía (curativa o paliativa), se deben tener en cuenta los posibles resultados funcionales del

tratamiento, incluyendo la probabilidad de mantener o restaurar el funcionamiento normal del intestino (incontinencia anal) y preservar las funciones genitourinarias (26).

Entre las principales opciones terapéuticas se incluye la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, existiendo gran variedad de alternativas dentro de cada una de ellas (tabla 6), pudiéndose combinar dos o más modalidades, simultáneamente o una después de la otra ya que mejora la tasa de respuesta patológica completa (30).

Tabla 6: Opciones terapéuticas del cáncer colorrectal

Cirugía (según localización tumor)		Radioterapia	Quimioterapia
Colon: -Colectomía: Hemicolectomía (dcha./izqda.) Colectomía transversa Sigmoidectomía Colectomía subtotal Panproctocolectomía -Colostomía o ileostomía -Linfadenectomía -Resección estructuras vecinas -Metastasesomía (hepática, pulmonar) -Otros (técnicas de ablación)	Recto: -Local: Polipectomía Escisión transanal Microcirugía endoscópica transanal (MET) -Resección transabdominal: Escisión mesorrectal total (EMT) Resección anterior baja (LAR) Resección abdominoperineal (RAP)	Radioterapia adyuvante Radioterapia neoadyuvante -Tipos: Radioterapia haz externo Radioterapia conformada-3D IMRT Radioterapia intraoperatoria Braquiterapia Radioterapia endocavitaria Radioembolización con microesferas de Itrio90	Quimioterapia adyuvante Quimioterapia neoadyuvante -Tipos: Quimioterapia sistémica Quimioterapia regional -Fármacos: Fluoropirimidinas, Oxiplatino, Irinotecan, Cetuximab, Panitumumab, Bevacizumab, otros. -Regímenes: FOLOFOX, FLOX, Capecitabina, 5-FU/ leucovorina, CapeOX, FOLFIRI, IROX, etc.
EFECTOS SECUNDARIOS			
Dolor, sensibilidad en la zona quirúrgica, estreñimiento, diarrea, irritación alrededor del estoma, disfunción genitourinaria, infertilidad, otros.		Reacciones leves en la piel, diarrea, incontinencia anal, rectorragia, obstrucción intestinal, problemas sexuales, infertilidad, otros.	Vómitos, náuseas, diarrea, llagas en la boca, fatiga, riesgo de infección, neuropatía, síndrome de pies y manos, otros.

Fuente: elaboración propia. Sociedad Española de Oncología Médica y American Society of Clinical Oncology (3)

Cáncer de colon

El tratamiento quirúrgico recomendado del cáncer de colon localizado es la resección en bloque con linfadenectomía apropiada (22, 26). El tipo y extensión de la cirugía depende en gran medida del estadiaje, del uso de tratamiento neoadyuvante, de características histopatológicas o de la capa-

cidad del paciente de tolerar una cirugía radical (30). Si el tumor resecable produce una obstrucción evidente se puede optar por una resección con derivación, por la inserción de un stent seguido por una colectomía o la derivación seguida de colectomía, mientras que si el cáncer es localmente irresecable o el paciente es inoperable, se recomienda la quimioterapia con el fin de convertir la lesión a un estado resecable (26). El valor potencial de la quimioterapia en el estadio II del cáncer de colon de bajo riesgo es polémico, ya que no hay pruebas concluyentes de que la quimioterapia produzca un incremento en la supervivencia global con respecto a la cirugía sola, por lo que en la mayoría de los pacientes no se indica tratamiento adyuvante siendo una opción su participación en ensayos clínicos (26). La quimioterapia adyuvante (FOLOFOX, FLOX, CapeOX, 5 FU/LV, o capecitabina) se utiliza para el tratamiento del estadio III. Antes del año 2000, el 5-FU era la única quimioterapia citotóxica útil en el estadio III, pero a partir del año 2000, se establece que la capecitabina es una opción equivalente al 5-FU y leucovorina. El agregado FOLOFOX (oxaliplatino+5-FU+leucovorina) es una buena alternativa en pacientes con enfermedad metastásica, convirtiéndose en la norma de referencia para la próxima generación de ensayos clínicos de pacientes en estadio III (32). En pacientes altamente seleccionados (tumores T4 que invaden una estructura fija o enfermedad recidivante), se debe considerar la terapia adyuvante combinada (QRT) con quimio basada en 5-FU y RIO como refuerzo adicional, aunque si la RIO no está disponible la braquiterapia y/o la radiación de haz externo de 10-20Gy a un volumen limitado son alternativas adecuadas. Para favorecer la resecabilidad, otra alternativa es la QRT neoadyuvante (26). El tratamiento de la enfermedad avanzada o recidivante depende de su ubicación, de forma que si sólo presentan lesiones en el hígado o en el pulmón, la resección quirúrgica, si es posible y si todas las áreas originales de la enfermedad son susceptibles a resección (R0) y/o ablación, es el único tratamiento potencialmente curativo. La quimioterapia, sola o en combinación con varios fármacos, es una opción en estos pacientes, estando disponibles diversas combinaciones (CAPOX, FOLFOX4, FOLFOX6, FOLFIRI, FUFOX, FUOX, IFL, XELOX, etc.) (26).

Cáncer de recto

Debido a un mayor riesgo de recidiva local (pélvica/anastomótica) y a un peor pronóstico general, el tratamiento del cáncer de recto varía con respecto al de colon. Las diferencias incluyen la técnica quirúrgica, el uso de la radioterapia y el método de administrar la quimioterapia. Además de determinar la intención de la cirugía (curativa o paliativa), hay que considerar aspectos

relacionados con el mantenimiento o restauración de las funciones normales del esfínter anal, genitourinarias y sexuales. El abordaje quirúrgico varía en función de la ubicación y extensión de la enfermedad, el estadio y la presencia de características de riesgo (márgenes positivos, invasión linfovascular, invasión perineural e histología). Incluyen procedimientos locales (polipectomía, escisión transanal y microcirugía endoscópica transanal) o más invasivos que incluyen la resección transabdominal (resección anterior baja (LAR), resección abdominoperineal (APR) o proctectomía con escisión total mesorrectal (ETM) y anastomosis coloanal), prefiriéndose los procedimientos preservadores de órganos que mantienen la función del esfínter (26,32). Las lesiones situadas en la parte superior del recto se tratan de forma similar a las del colon, mientras que para las lesiones situadas en el tercio medio o inferior se recomienda una escisión total mesorrectal, tratando de preservar los nervios autónomos de la pelvis siempre que sea posible, sin comprometer la resecabilidad del tumor (24). Las recurrencias aisladas potencialmente resecables se tratan de forma adecuada con resección y radioquimioterapia adyuvante o con radioterapia neoadyuvante y quimioterapia concurrente. También se puede considerar la RIO o la braquiterapia con resección si se puede realizar de manera segura. Por otra parte, las lesiones no resecables se tratan con quimioterapia, con o sin radiación, en función de la capacidad del paciente de tolerar el tratamiento (26).

El tratamiento neoadyuvante/adyuvante del cáncer de recto en estadio II (T3-4N0) o III (N1-2M0), incluye generalmente el tratamiento locorregional debido a un elevado riesgo de recidiva local, asociado a la gran proximidad del recto a las estructuras y órganos pélvicos, a la ausencia de serosa alrededor del recto y a la dificultad de obtener amplios márgenes quirúrgicos en la resección. Por el contrario, el tratamiento adyuvante del cáncer de colon se centra más en la prevención de las metástasis ya que esta enfermedad se caracteriza por bajas tasas de recidiva local (26). En los pacientes con cáncer de recto en estadio II y III, la terapia adyuvante es una opción aceptable, aunque actualmente se prefiere la quimiorradiación neoadyuvante ya que aumenta la efectividad de la radiación. Los beneficios que presenta incluyen regresión tumoral, descenso de estadio y mejor resecabilidad, así como mayor tasa de preservación del esfínter y control local (22, 26, 32).

1.2 Radioterapia

La radioterapia consiste en el uso de la radiación ionizante con fines terapéuticos y tiene como objetivo primario erradicar la enfermedad, es decir,

destruir el mayor número posible de células tumorales, reducir el tamaño de los tumores y limitar el daño sobre el tejido sano circundante. Si este objetivo no puede alcanzarse, el segundo es la paliación, en la que la radioterapia se administra en varias sesiones fraccionadas (entre 1 y 5-10, aproximadamente) para mejorar la calidad de vida del paciente y reducir la sintomatología en la enfermedad avanzada o metastásica. La dosis de radiación que se administra depende principalmente de tres factores: dosis total (Gy), número de fracciones y tiempo, aunque también hay que tener en cuenta el tipo de tumor y la presencia de tejidos o estructuras sensibles que puedan verse afectadas (32).

Casi todos los programas de radioterapia curativa se aplican con una frecuencia diaria, habitualmente cinco días a la semana en fracciones de 1,5 a 2,0Gy. Puede utilizarse, como modalidad única o adyuvante a otros tratamientos, para el tratamiento de neoplasias localizadas y el control de recurrencias ya que permite centrarse en células específicas, aunque los objetivos del tratamiento varían en función de su gravedad, tipo y extensión (5, 32).

En función de la fuente de radiación se consideran tres categorías:

- Radioterapia externa: la radiación se genera a distancia, en un dispositivo externo al organismo (acelerador lineal o “linac”) y actúa en el interior del mismo. Existen diversas modalidades: radioterapia tridimensional conformada (3D-RDT), radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con sus diferentes modalidades (IMRT volumétrica, tomoterapia, radioterapia guiada por la imagen, etc.), radiocirugía craneal, radioterapia estereotáxica craneal, radioterapia con partículas pesadas, radioterapia intraoperatoria, etc.
- Radioterapia interna o braquiterapia: utiliza radiación sellada (radioisótopos de Iridio¹⁹², Iodo¹²⁵, Cobalto⁶⁰, Cesio¹³⁷, etc.) que se implanta en el propio tumor o en el tejido circundante.
- Radioterapia sistémica: utiliza material radiactivo no sellado (Iodo¹³¹ o Estroncio⁸⁹) y se administra por vía oral o intravenosa.

En lo referente al cáncer colorrectal, las principales recomendaciones del *National Comprehensive Cancer Network* sobre los principios de radioterapia en este tipo de tumores incluyen:

Cáncer de colon	Cáncer de recto
<ul style="list-style-type: none"> - El campo de radiación debe incluir el lecho tumoral (definido mediante imagen radiológica preoperatoria y/o marcadores/clips quirúrgicos) - Dosis de radiación: 45-50 Gy en 25-28 fracciones Considerar un refuerzo o <i>boost</i> en márgenes próximos o positivos Limitar la dosis en el intestino delgado a 45Gy Administración simultánea de QT (5-FU) y RT - Radiación externa conformada (administración rutinaria). Reservar IMRT para situaciones clínicas únicas (reirradiación de pacientes con enfermedad recidivante tratados anteriormente) - Considerar la RIO como <i>boost</i> adicional para pacientes T4 o tumores recurrentes. Si la RIO no está disponible, considerar un refuerzo de 10-20Gy de RT externa y/o braquiterapia en un volumen limitado de tejido. - En pacientes con un nº limitado de metástasis hepáticas o pulmonares, se puede considerar la RT en casos altamente seleccionados o en el marco de un ECA. Puede utilizar RT conformada 3D, IMRT, SBRT (radioterapia corporal estereotáctica) y no se debe utilizar de forma indiscriminada en pacientes potencialmente resecables quirúrgicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los campos de radiación deben incluir el lecho tumoral, con un margen 2-5 cm, los ganglios presacros e ilíacos internos. Incluir los ganglios ilíacos externos en tumores T4 que involucren estructuras anteriores y considerar la inclusión de ganglios inguinales en tumores que invaden el canal anal distal. - Dosis de radiación: 45-50Gy en 25-28 fracciones a la pelvis (utilizando 3 o 4 campos) Tumores resecables: <i>boost</i> adicional de 5,4Gy en 3 fracc (margen de 2 cm) en caso de RT neoadyuvante y 5,4-9,0Gy en 3-5 fracc para RT adyuvante Tumores irresecables: puede ser necesario dosis >54Gy Limitar la dosis en intestino delgado a 45Gy (si es técnicamente posible) - La IMRT sólo debe utilizarse en el marco de un ECA o en situaciones clínicas únicas, incluyendo la reirradiación de la enfermedad recurrente. - Considerar la RIO como <i>boost</i> adicional, cuando el margen de resección es positivo o pequeño, especialmente en pacientes T4 o tumores recurrentes. Si la RIO no es posible, 10-20Gy de RT externa y/o braquiterapia tras la cirugía y antes de la QT. - En pacientes con un nº limitado de metástasis hepáticas o pulmonares, se puede considerar la RT en casos altamente seleccionados o en el marco de un ECA. Puede utilizar RT conformada 3D, IMRT, SBRT.

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. 2013 (26)

1.3 Radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una modalidad de tratamiento radioterápico basada en la administración, durante la intervención quirúrgica, de una elevada y única dosis de radiación focalizada sobre el lecho quirúrgico o sobre un tumor no resecable, al tiempo que se protegen y desplazan las estructuras dosis sensibles (uréter, nervios periféricos, conducto biliar, etc.). Su objetivo es mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad por menor radiación de los tejidos sanos adyacentes (33). Esta técnica se enfoca al tratamiento tumoral local de las neoplasias que no pueden ser totalmente resecadas o en la presencia de enfermedad residual postquirúrgica (micro o macroscópica) difícil de eliminar. Los pacientes subsidiarios de esta técnica son aquellos a los que se les va a someter a una resección quirúrgica y presentan un alto riesgo de recidiva local, con limitación de la dosis de irradiación externa por la intolerancia de los órganos críticos (34).

El fundamento de la RIO se basa en incrementar el gradiente de dosis entre el tumor y los tejidos sanos adyacentes para mejorar el índice terapéutico de la radioterapia. Cuando se administra una irradiación exclusiva (solo RIO) se maximiza el efecto biológico de la dosis efectiva, que presenta una bioequivalencia entre dos y tres veces superior al fraccionamiento convencional. Es decir, una dosis de 12Gy de RIO equivale a la administración fraccionada de 25-30Gy de manera convencional, 15Gy a 30-37,5Gy y 20Gy a 40/50Gy (35, 36). Cuando se combinan dosis de 45-50Gy de radiación externa convencional (EBRT) con dosis de RIO entre 10-20Gy se alcanzan mayores tasas de control local especialmente en el control de la enfermedad residual (37,38).

La RIO se ha utilizado en el tratamiento de tumores irresecables, de tumores resecables con enfermedad residual y en tumores de alto riesgo de recidiva local (en combinación con radioquimioterapia y quimioterapia), describiendo su uso como refuerzo o *boost* del tratamiento convencional de radiación externa, logrando un aumento de la dosis de radiación en el volumen tumoral (30). Generalmente se aplica combinada a la resección quirúrgica, quimioterapia (opcional) y radiación externa que permite aumentar los márgenes de seguridad y limitar el riesgo de recidivas marginales, ya que los márgenes aplicados con la radioterapia intraoperatoria son menores. Durante los últimos 30 años se ha utilizado en Asia, Europa y América como terapia complementaria al tratamiento del cáncer. En la década de los 60 se producen las primeras experiencias modernas en la Universidad de Kyoto, a la que le siguieron las experiencias de EE.UU. en los años 70-80 en la Universidad de Howard y más recientemente, en diversas instituciones europeas de Francia (1983), España y Austria (1984), Italia (1985), Alemania (1986), Bélgica (1987), Holanda (1988), Noruega y Suiza (1990) entre otras (34, 38).

Existen dos formas de RIO, con ciertas diferencias entre ellas (tabla 7) (34):

- RIO externa con electrones (IOERT, RIOe): puede utilizarse con un acelerador lineal convencional o con dispositivos portátiles desplazarse al quirófano. Sus ventajas sobre la HDR-IORT son menor tiempo de tratamiento y la posibilidad de emplear diferentes energías con diferentes rendimientos en profundidad. La dosis se prescribe en la isodosis del 90%.
- Braquiterapia con alta tasa de dosis (HDR-IORT): se aplica con dispositivos especiales cargados de iridio 192. Sus ventajas sobre la

RIOe son mejor adaptación a las superficies curvas y a las cavidades estrechas (inaccesibles a los aplicadores de la RIOe), la irradiación de volúmenes muy limitados y la posibilidad de irradiar la piel y el tejido subcutáneo. Habitualmente la dosis se prescribe a 1 cm del plano de los catéteres o a 0,5 cm de la superficie del aplicador.

Tabla 7: Principales diferencias entre IOERT y HDR-IORT

Parámetros	IOERT	HDR-IORT
Tiempo tratamiento	2-4 min	5-30 min
Tiempo procedimiento	30-45 min	45-120 min
Lugar tratamiento	Localizaciones accesibles	Todas las áreas con la profundidad en riesgo $\leq 0,5$ cm de la superficie del aplicador
Superficie dosis	Menor (75%-93%)	Mayor (150% - 200%)
Dosis en la profundidad (2 cm)	Mayor (70%-100%)	Menor (30%)
Homogeneidad dosis	$\leq 10\%$ variación	$\geq 100\%$ variación

Fuente: Calvo 2013 (35)

Existen dos posibilidades para su aplicación dependiendo del equipo de radiación utilizado, que influyen a su vez en el manejo del paciente durante la intervención quirúrgica (33):

- Irradiación con transporte del paciente (aceleradores fijos no exclusivos)
 - » En un búnquer o sala blindada de radioterapia (unidad de radioterapia) (acelerador lineal semi-exclusivo, transporte <20 metros): tras la cirugía y exposición del área de radiación, el paciente anestesiado es trasladado en la misma mesa operatoria a la unidad de radioterapia. Para la preparación del entorno se necesitan aproximadamente 1-2 horas (preparación del búnquer, colocación del paciente, ejecución de la RIO, retirada del aplicador y traslado del paciente fuera del búnquer, reordenación de la sala, etc.), tiempo durante el cual se suspende la terapia ambulatoria. Finalizada la RIO el paciente es nuevamente trasladado al quirófano para finalizar la intervención.
 - » En un búnquer exclusivo: la sala de operaciones se prepara dentro del búnquer (iluminación, equipo de soporte vital, de

anestesia, etc.) y el paciente se traslada unos pocos metros hasta el acelerador, que se utiliza exclusivamente para la RIO.

La coordinación del procedimiento de transporte es responsabilidad del oncólogo radioterápico y requiere la colaboración de especialistas en anestesia, personal auxiliar y enfermería especializada. Una vez dentro de la sala blindada el paciente y todo el utillaje quirúrgico se controla a través de un circuito cerrado de video-televisión desde la sala de control que permite detener el procedimiento si la situación lo requiere. El uso de estos aceleradores para la RIO no requiere modificaciones estructurales o funcionales (cambios en el sistema de producción de electrones, intervalo de energía o dosis), pero necesita accesorios especiales que permiten su acoplamiento a la parte distal del aplicador principal.

- Irradiación sin transporte del paciente (aceleradores portátiles exclusivos): el tratamiento se realiza en un quirófano normal (sin blindaje adicional) utilizando un acelerador portátil que se traslada hasta la mesa de operaciones para la ejecución de la RIO. Gracias a su movilidad se pueden utilizar en quirófanos adyacentes y están dotados de movimientos articulados que facilita la alineación, el acoplamiento del aplicador y proporciona todas las posiciones y ángulos de bisel necesarios para la administración del tratamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta son las medidas de protección radiológica. En el caso utilizar aceleradores convencionales en un búnquer no se necesitan medidas específicas de protección, pero en el caso de utilizar dispositivos portátiles en quirófanos normales (no blindados), debido a la presencia de un campo de radiación (fuga de radiación de la cabeza del acelerador, de las paredes del aplicador o de la radiación producida en el paciente), es necesario disponer de blindajes fijos o móviles adecuados (composición, espesor, dimensión). Por ejemplo, si el acelerador no dispone de una barrera de protección ("*beam-stopper*"), se puede instalar una barrera plomada móvil para absorber la radiación dispersa, que además reduce la dosis que reciben los técnicos a menos de 1 mSv/año situados a una distancia de 3 metros incluso en presencia de una alta carga de trabajo.

Entre las ventajas e inconvenientes de esta técnica se incluyen:

Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> -Permite la administración de una única dosis de radiación bajo inspección visual, directa y palpable del tumor en lugar de las técnicas basadas en la "simulación" y en la "aproximación" del área, permitiendo un tratamiento más específico. -Permite excluir del campo de irradiación los tejidos sin afectación tumoral y las estructuras sensibles, ya sea por desplazamiento o por protección de las mismas evitando el riesgo de secuelas a largo plazo. -Al administrarse de forma única, maximiza el efecto biológico de la dosis, con una bioequivalencia entre 2 y 3 veces mayor que el fraccionamiento convencional. -Presenta una mayor homogeneidad en la distribución de la dosis. -Reduce el riesgo de repoblación tumoral tras la resección. La administración de una elevada dosis de radiación en el acto quirúrgico reduce la repoblación de las células tumorales durante el intervalo entre la cirugía y la radioterapia convencional y también entre las fracciones del tratamiento convencional. -Actúa sobre tejidos bien vascularizados con un metabolismo aeróbico óptimo debido a la vasodilatación asociada con un incremento del flujo vascular inducido por la anestesia y a la ventilación con oxígeno puro durante la cirugía. El efecto beneficioso de la reoxigenación entre las fracciones se puede perder cuando se utiliza la radiación fraccionada. -La combinación de la RIO y la radioterapia externa fraccionada en tumores localmente avanzados permite reducir el volumen del tumor y facilitar su resecabilidad (R0) -Permite su asociación a fármacos radiosensibilizantes, realizando una única administración por lo que minimiza los posibles efectos adversos. -Ofrece una alternativa en aquellos pacientes en los que no está indicada la radioterapia externa o en los que presentan recurrencias previamente radiadas. -Elimina el riesgo de los pacientes que no completan el tratamiento convencional de radiación debido a los inconvenientes que representan las visitas diarias y permite la radioterapia sin retrasar la quimioterapia o la terapia hormonal. -Elimina el riesgo de las pérdidas geográficas en las cuales la prescripción de la dosis se administra de forma inadecuada o incompleta ya que administra la dosis directamente sobre los márgenes quirúrgicos ofreciendo una visualización precisa del lecho tumoral. Se estima que estas pérdidas se producen en el 70% de las pacientes sometidas al tratamiento convencional y pueden ser debidas a movimientos del paciente, a la inconsistencia en su planificación o a la dificultad de identificar el lecho tumoral semanas o meses tras la intervención. -Resulta más económica ya que administra una sola dosis en lugar de diversas fracciones, requiere menos tiempo médico y de tratamiento por paciente por lo que potencialmente puede reducir los tiempos de espera. -Las limitaciones de los dispositivos fijos que implicaban el transporte de la paciente durante la cirugía desde el quirófano a la sala de radiación o la necesidad de construir salas especiales se han superado gracias a los avances en la miniaturización y el desarrollo de aceleradores lineales portátiles que permiten su administración en el propio quirófano.
----------	--

Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> -El estado patológico final de los márgenes de resección y de los ganglios linfáticos no están disponibles en el momento de administrar el tratamiento. -No permite una imagen de verificación de la cobertura del volumen blanco o la dosis en los órganos de riesgo. -Incapacidad de acceso de los aplicadores a determinadas localizaciones debido al diámetro de las esferas (1,5-5 cm), como las regiones inferiores o laterales púbico-pélvicas. -Elimina el beneficio potencial del fraccionamiento con respecto a la redistribución del ciclo celular del cáncer. -Elevado riesgo de aparición de toxicidad tardía. Cuando la RIO se utiliza como único método de radioterapia (no tratamientos de haz externo), uno de los principales inconvenientes son los efectos adversos en los tejidos normales debido a su escasa tolerancia a largo plazo de dosis muy elevadas. -Debido a la aparición de efectos adversos a largo plazo con dosis superiores a 15-17Gy, se recomienda no superar los 20Gy en las estructuras anatómicas con riesgo de neurotoxicidad y/o daño vascular. -Requiere un equipo multidisciplinar especializado, un alto nivel de conocimientos técnicos, un sistema organizativo complejo, una amplia inversión en infraestructuras y el desarrollo de un protocolo detallado.
-----------------------	--

Fuente: elaboración propia (30, 34-37, 39-41).

Sin embargo y a pesar ser una técnica que se investiga desde hace más de 30 años, hasta el momento ninguna investigación ha ofrecido resultados concluyentes acerca del impacto de la radioterapia intraoperatoria en la mortalidad, morbilidad y en la calidad de vida de los enfermos, por lo que se hace necesaria una aproximación rigurosa para conocer su efectividad, seguridad e influencia sobre la calidad de vida, centrándonos exclusivamente en este trabajo en la radioterapia externa intraoperatoria (RIO, RIOe), por lo que no se analizarán otras modalidades existentes, como la braquiterapia.

2 Objetivos

- Evaluar la efectividad de la RIO en el tratamiento del cáncer colorrectal en términos de recurrencia, supervivencia, satisfacción de los pacientes e impacto en su calidad de vida.
- Comparar la seguridad en términos de toxicidad de la radioterapia intraoperatoria frente al tratamiento radioterápico estándar.
- Establecer en qué subgrupos de pacientes con cáncer colorrectal se puede obtener un mayor beneficio del tratamiento con RIO.

3 Métodos

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda desde enero de 2000 hasta agosto de 2013 en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: *CRD* (*Centre for Reviews and Dissemination*) que incluye, *HTA* (*Health Technology Assessment*), *DARE* (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) y *NHS EED* (*Economic Evaluation Database del National Health Service*) y la Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (*Institute for Scientific Information*) e IME (Índice Médico Español).
- Bases de datos de proyectos de investigación en curso: *Clinical Trials Registry* (*US. National Institutes of Health*), *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* y *Current Controlled Trials (CCT)*.

Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para cada base de datos de descriptores (MeSH) y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “*intraoperative*”, “*radiotherapy*”, “*IORT*” o “*colorectal neoplasm*”, entre otros. La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos puede ser consultada en el anexo B.

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (EndNote, versión X4) en el que se volcó el resultado de las búsquedas con el objetivo de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos recuperados en la búsqueda se procedió a la selección de los estudios incluidos y posteriormente a la revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda general en internet, en páginas de calidad (organizaciones, sociedades científicas...), así como en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias

pertenecientes a la red INAHTA, con el fin de completar el proceso de búsqueda y aportar otra información de interés.

3.2 Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de selección previamente establecidos por dos investigadores de manera independiente. Se realizó una lectura de los resúmenes y se seleccionaron los artículos en función de los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación (tabla 6). La inclusión definitiva de los artículos fue consensuada por ambos investigadores. En el caso de artículos correspondientes a una misma serie de casos a la que se fuesen añadiendo pacientes, se consideró aquella publicación más reciente o completa, excluyéndose las anteriores.

Tabla 8: Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	<p>Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes en los que se compare la RIO con el tratamiento estándar o en los que se comparen diferentes aplicaciones de RIO (refuerzo vs terapia individual), estudios de casos y controles y series de casos.</p> <p>Criterios de exclusión: estudios de un sólo caso, revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios, estudios con un sólo caso y comunicaciones a congresos.</p>
Tamaño de muestra	Se excluyeron series de casos <100 pacientes tratados con RIO (IOERT)
Características de los pacientes	<p>Criterios de inclusión: pacientes adultos con cáncer colorrectal en cualquier estadio, sometidos a radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes sometidos a RIO para tumores diferentes al colorrectal.</p>
Tipo de intervención	<p>Criterios de inclusión: radioterapia intraoperatoria con haz externo: electrones (Intraoperative Electron Radiation Therapy, IOERT) o rayos X (Intraoperative Radiation Therapy, IORT).</p> <p>Criterios de exclusión: radiación de fuentes internas o braquiterapia (HDR-IORT).</p>
Medida de resultados	<p>Criterios de inclusión: mortalidad, morbilidad, supervivencia o calidad de vida, control de recurrencias locales o a distancia, toxicidad a corto, medio y largo plazo.</p> <p>Criterios de exclusión: estudios que valoren aspectos no relacionados con la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida, estudios en cuya finalidad sea el cálculo de la dosis efectiva de RIO o resultados técnicos (ausencia de resultados clínicos o relacionados con los pacientes).</p>
Tiempo de seguimiento	Período de seguimiento medio o mediano de 3 meses desde que se administró el tratamiento (RIO).
Idioma	Castellano, inglés, francés, italiano y portugués.
Unidad de estudio	Estudios realizados exclusivamente en humanos.

3.3 Extracción de datos

Los datos relevantes de los estudios incluidos fueron extraídos de manera uniforme e incluidos en tablas de evidencia diseñadas específicamente que recogen información sobre las características generales de los estudios, de los pacientes y de la radioterapia (anexos F, G).

3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

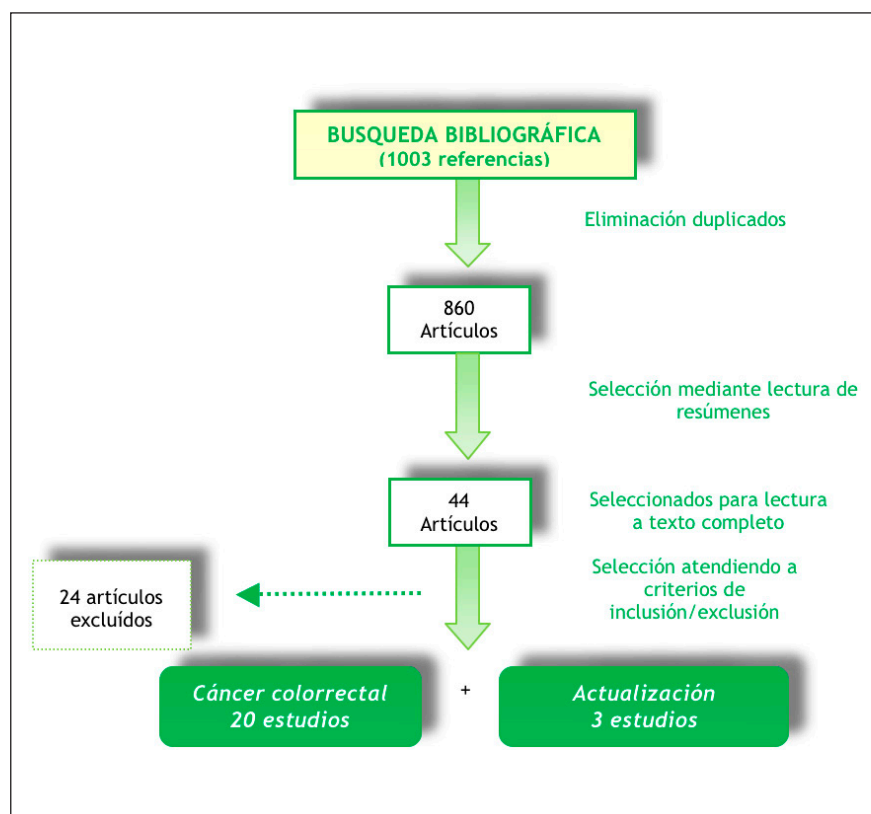
Para valorar la calidad de la evidencia científica de los estudios incluidos se utilizó la escala de gradación del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)(anexo C).

4 Resultados

4.1 Búsqueda bibliográfica

Tras la búsqueda bibliográfica fueron localizadas 1003 referencias que, una vez eliminados los duplicados, se redujeron a 860. Tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 44 estudios para su lectura a texto completo, de los que únicamente 20 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión descritos previamente (figura 3).

Figura 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica



Se realizó una lectura crítica de los estudios seleccionados, así como la revisión de la bibliografía citada en los mismos, recogiendo en tablas de evidencia los resultados más relevantes (anexos F y G). Los artículos excluidos y los motivos de su exclusión pueden consultarse en el anexo H.

Los diseños de los estudios recuperados fueron: revisión sistemática (2), ensayos clínicos aleatorios (ECA) (3), análisis combinado retrospectivo de series de casos (1) y series de casos (14).

Ambos investigadores decidieron de manera consensuada excluir los estudios que evaluaran simultáneamente pacientes con enfermedad primaria y recurrente y que no presentasen los resultados de eficacia y seguridad de forma independiente. También aquellas series de casos que incluyesen menos de 100 pacientes en la enfermedad localmente avanzada o menos de 50 en la recurrente.

En agosto de 2013 se realizó una actualización de la búsqueda recuperándose 219 estudios. Tres de ellos cumplieron los criterios de selección (42, 43), haciendo un total de 23 estudios incluidos.

4.2 Resultado de revisiones sistemáticas previas

Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas. La realizada por Skandarajah (44) tuvo por objetivo evaluar el uso de la radioterapia intraoperatoria con emisión de electrones (RIOe) en el tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos, entre ellos el cáncer colorrectal. Se basó en 77 estudios publicados entre 1965 y 2008, 24 de ellos referentes al cáncer colorrectal localmente avanzado y recurrente y de diseño principalmente observacional y descriptivo (nivel de evidencia 3 de SIGN). Esta revisión excluyó específicamente la RIO mediante braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR-IORT). Sus autores consideran que a pesar de la escasa calidad de los estudios, la asociación de la RIOe al tratamiento multidisciplinar puede reducir la incidencia de recidivas locales, especialmente en pacientes con márgenes de resección R1, y que el margen de resección R0 es el factor predictor más importante de recidiva local.

El objetivo de la revisión de Mirnezami (45) fue evaluar la eficacia y tolerancia de la RIO en el tratamiento de los tumores colorrectales localmente avanzados y recurrentes. Esta revisión incluyó 29 estudios (2 ensayos clínicos, 1 análisis combinado retrospectivo y 26 series de casos) publicados entre 1965 y 2011, con un total de 3003 pacientes (1792 pacientes con cáncer localmente avanzado y 1211 pacientes con tumores recurrentes). Las técnicas evaluadas fueron la radioterapia intraoperatoria basada en electrones (IOERT/RIOe, 24 estudios) y la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR-IORT, 5 estudios). Sus autores indican que la RIO mejora el control local y la supervivencia global y libre de enfermedad, sin incrementar las complicaciones (urológicas, anastomóticas o totales).

Todos los estudios posteriores al año 2000 incluidos en ambas revisiones fueron recuperados en nuestra búsqueda, aunque sólo se valoraron individualmente en este documento aquellos que cumplieron los criterios de selección descritos anteriormente (apartado 3.2). Los estudios incluidos en cada revisión pueden consultarse en los anexos D y E respectivamente.

4.3 Características de los estudios

Un total de 21 estudios, 3 ensayos clínicos (ECA), 1 análisis combinado de series de casos internacional y 17 series de casos analizaron la utilización de un refuerzo de RIO en el tratamiento combinado del cáncer colorrectal, con un total de 3155 pacientes de los que el 83,2% recibieron radioterapia intraoperatoria. La indicación para la RIO fue el cáncer colorrectal localmente avanzado (2033 pacientes, 64,4%) (42, 46-56) y el cáncer recurrente (1122 pacientes, 35,6%) (43, 57-64). En los estudios que analizaron los tumores localmente avanzados, únicamente el 1,9% de la población de estudio presentó tumores en el colon (52), mientras que en la enfermedad recurrente los tumores en el colon representaron el 16% (57).

En algunos artículos se observó duplicidad de datos aunque cada población se consideró una sola vez utilizando el estudio que aportaba la información más actual y completa: estudios de Masaki (48, 49), Roeder (53) o Krempien (54) en el tratamiento de tumores localmente avanzados, o los de Dresen, Kusters y Mannaerts (58, 59, 62, 63) en los tumores recurrentes. Estos estudios se consideraron como uno sólo, por lo que el total de estudios finalmente incluidos fue de 17.

4.3.1 Tumores primarios localmente avanzados

La utilización de la RIO en el tratamiento de los tumores avanzados fue evaluada por 10 estudios, dos ensayos clínicos (47-49) y 8 series de casos (42, 46, 50-56), analizando la mayoría la eficacia y seguridad de la técnica en términos de recurrencia, supervivencia y toxicidad. El tipo de tumor estudiado fue de recto, excepto en el estudio de Mathis que incluyó un pequeño porcentaje de pacientes con tumores de colon (52).

La procedencia de los estudios fue mayoritariamente europea (Francia, Alemania, Italia y España) siendo uno de ellos multicéntrico (50). Dos se realizaron en Japón (48, 49, 51) y uno en Estados Unidos (52).

En cuanto a tamaño muestral destaca el estudio de Kusters (50) con más de 600 pacientes, oscilando el resto entre 55 y 338, siendo el total de pacientes incluidos y tratados con RIO de 2033 y 1576 respectivamente (tabla 9). Por su diseño destacan los estudios de Dubois (47) y Masaki (48, 49), únicos de diseño aleatorio, comparativo y prospectivo. Con respecto al tamaño muestral, se realizó una excepción con el estudio de Sadahiro (51) por incluir 99 pacientes tratados con RIO y presentar un diseño comparativo.

El período de seguimiento medio varió mayoritariamente entre 3 y 5 años, excepto en uno de los estudios de Calvo que no alcanzó los 2 años (56). El reclutamiento de los pacientes se inició de forma global a principios de la década de los 90 y hasta 2010, salvo en un estudio en el que se incluyeron pacientes tratados a partir de 1981 (52). Tres estudios iniciaron el reclutamiento de los pacientes a partir del año 2000 (42, 48, 49, 56).

Tabla 9. Características de los estudios en tumores colorrectales localmente avanzados

Estudio Periodo	N (N _{RIO})	Edad* (años)	Sexo H (%)	Caracte- rísticas pacientes	Tipo cáncer	Tratamiento		Margen resec- ción	Segui- miento* (meses)
						RIO	Control		
Dubois 1993- 2001	140 (72)	63,4	75	T3: 90% T4: 7,1% N0: 66,4% N+: 31,3%	R	RT 40Gy Resección RIO 18Gy QTa (25%)	RT 40Gy Resección --- QTa (19%)	---	RIO: 60,1 Control: 61,2
Masaki 2000- 2009	55 (28)	>20 ≤75	71	T1-2: 16,3% T3: 83,6% N0: 27,2% N+: 72,7%	R	--- Resección RIO 18- 20Gy QTa (33%)	--- Resección --- QT (41%)	R0: 91% R1: 9%	37
Kusters 1990- 2005	605 (605)	62	64	T3+: 71% T4: 29% N0: 66% N+: 34%	R	RT 45-50Gy (36%) QT (64%) Resección RIO 10-12,5Gy QTa (42%)		R0: 70% R+: 11%	62
Pacelli 1998- 2008	338 (88)	--	55,5	T1:1% T2: 30% T3: 52% T4:17% N0: 56,5% N+: 43,5%	R	RQT 45-50Gy (66,7%) Resección RIO 10Gy (26%)(N=88) RQTa ---		R0: 68,8% R+: 1,7%	59
Roeder Krempien 1991- 2004	243 (243)	61	69	T2: 12,7% T3: 65,8% T4: 20,1% N0: 39,5% N+: 60,4%	R	RQT (36,2%) (41,4Gy + 5-FU o capecitabina) Resección RIO 10,4Gy (10-15Gy) RQTa (50,2%)		R0: 92,2% R1: 6,5% R2: 1,2%	59
Sadahiro 1991- 2001	166 (60)	60,5	76	T1-2: 27% T3: 61% T4: 12,6% N0: 64% N+: 36%	R	RT 20Gy (68%) QRT (32,2%) Resección RIO 15- 25Gy QTa (52,5%)	--- --- Resección --- QTa (44%)	---	RIO: 67 Control: 83

Estudio Periodo	N (N _{RIO})	Edad* (años)	Sexo H (%)	Caracte- rísticas pacientes	Tipo cáncer	Tratamiento		Margen resec- ción	Segui- miento* (meses)
						RIO	Control		
Mathis 1981- 2007	146 (146)	58,4	65	T4: 100% N0: 53% N+: 47%	C (27%) R (73%)	RT 50,4Gy (99%) QT (5%) Resección RIO 12,5Gy (7,5-25Gy) QTa (40%)		R0: 68% R1: 19% R2: 12%	44,4
Calvo 2005- 2010	125 (125)	63	58	T3: 74 T4: 26 N0: 10 N+: 90	R	RQT (50,4Gy + FOLFOX-4) Resección RIO 12,5Gy (10-15 Gy) QTa (78%)		R0: 94% R1: 6%	59,5
Diaz- Gonzalez 1995- 2001	115 (115)	66	66	T2: 7% T3: 83% T4: 10%	R	RT 50,4 Gy QT (95%) Resección RIO 12,5Gy QTa (57%)		---	37
Calvo 2002	100 (94)	63	65	T3: 90% T4: 10% N0: 44% N+: 36%	R	RQT (100%) (45-50,4Gy + 5-FU/ Tegafur) Resección RIO 12,5Gy QTa (52%)		---	23

*media; N: tamaño de muestra; N_{RIO}: pacientes tratados con RIO; R: Cáncer de recto; C: Cáncer de colon; RT: radioterapia; QT: quimio-
terapia; QTa: quimioterapia adyuvante

Se observaron ciertas diferencias en la administración del tratamiento neoadyuvante, la dosis de RIO y el tratamiento adyuvante. En un estudio (50), el tratamiento neoadyuvante y adyuvante varió a lo largo de los años, y en otros cuatro se administraron diferentes regímenes de quimioterapia neoadyuvante (51, 52, 55) o adyuvante (48, 49) durante el periodo de estudio. En este último ECA (48, 49) no se administró radioterapia externa preoperatoria, variando en el resto entre 20Gy (51) y 50,4 Gy (42, 52, 55) y utilizando 8 estudios la administración concurrente de quimioterapia en diferentes proporciones de la población (42, 46, 50-53, 55, 56). De la misma manera, la dosis de RIO administrada osciló entre 10-12Gy (42, 46, 50, 52, 53, 55, 56) y 18-20Gy en los ECAs (47-49). En todos los estudios, excepto en uno (46), se administró quimioterapia adyuvante que osciló entre el 25% (47) y el 78% de los pacientes (42).

La indicación de la RIO se especificó en 4 estudios, indicando simplemente en el resto que se administraba tras la resección quirúrgica (42, 46, 47, 50, 51, 55). En el estudio de Mathis (52), la indicación fue el hallazgo de tumor residual o de márgenes próximos, sin establecerse una distancia exacta para considerar este último, basándose la dosis de RIO en el estado de los márgenes de resección o en la extensión de la enfermedad residual tras la resección. La dosis de radiación también se fue incrementando en función de la presencia de enfermedad residual (R0<R1<R2) (42, 53, 56). En el ECA de Masaki (48, 49) los pacientes aleatorizados al grupo RIO recibieron ésta sobre el plexo pélvico bilateral conservado tras ser some-

tidos a una escisión total mesorrectal (TME) con disección bilateral de los ganglios linfáticos y preservación completa del nervio pélvico autonómico. Entre los motivos por los que se canceló la administración de la RIO se citan la observación intraoperatoria de aneurisma de la aorta que no permitió el posicionamiento del aplicador, la extensión a la vejiga o la presencia de metástasis hepáticas (47), la hemorragia masiva durante la intervención, la inexistencia de área de riesgo tras la resección, la sospecha de elevada morbilidad con la RIO (65), la evidencia de diseminación extra pélvica de la enfermedad, la irresecabilidad del tumor o la inestabilidad anestésica del paciente (56).

En cuanto a la modalidad de tratamiento, un estudio utilizó un quirófano de dedicación exclusiva con un acelerador lineal fijo integrado (53, 54) y en otros cuatro, entre ellos uno de los ECAs (42, 47, 55, 56) la modalidad de transporte del paciente a la sala de radioterapia. El resto de los estudios no especifican la modalidad de tratamiento ni el dispositivo utilizado.

Con respecto a las características de los pacientes, solo cinco estudios especifican los criterios de exclusión (46-50, 55) entre los que se encuentran la presencia de metástasis, de tumores multifocales o la irresecabilidad quirúrgica entre otros. Se analizaron pacientes entre 58 y 66 años de media de edad, con tumores de recto avanzados (principalmente T3-4 N0/+), siendo la proporción hombres/mujeres entre 2 y 3.

En 6 estudios no se realizó ninguna declaración de conflicto de interés (46, 48, 49, 51, 52, 55, 56) y en los cuatro restantes, los autores declaran que no existen (42, 47, 50, 53, 54).

4.3.2 Tumores recurrentes

Siete estudios analizaron la administración de la RIO en pacientes con recurrencias en la pelvis o en el lugar primario. En todos los casos, el diseño fue de tipo observacional y descriptivo (nivel de evidencia 3) y analizaron la seguridad y eficacia del tratamiento combinado (RQT + resección + RIO) en la enfermedad recurrente. El tipo de tumor evaluado fue el de recto, salvo un estudio que incluyó un pequeño porcentaje de tumores en el colon (57).

El total de pacientes incluidos y tratados con RIO fue de 1122 y 1048 respectivamente, destacando por tamaño muestral el estudio de Haddock (57) con más de 600 (tabla 10). Respecto este criterio, se realizó una excepción con el estudio de Mannaerts (62, 63) por ser el único de los estudios

recuperados que aportaba información sobre resultados funcionales o morbilidad urogenital.

El periodo de reclutamiento, al igual que en el apartado anterior, se inició a principios de la década de los 90 y hasta 2011, salvo un estudio que incluyó pacientes tratados desde 1981 (57). En cuanto al periodo de seguimiento, éste fue detallado en seis estudios, con una media de unos 3 años (43, 57-60, 64), excepto en el estudio de Mannaerts que no alcanzó el año y medio (62, 63).

Tabla 10. Características de los estudios en tumores colorrectales recurrentes

Estudio Periodo	N (N _{RIO})	Edad* (años)	Sexo H (%)	Caracte- rísticas pacientes	Tipo Cán- cer	Tratamiento			Margen resec- ción	Segui- miento (meses)*
						Previo	Neoadyuv	Adyuv		
Haddock 1981- 2008	607 (605)	62	61	Adeno- carcinoma 99%	C (30%) R (70%)	RT (45%) QT (60%)	RT 45,5Gy (91%) QT (81%) RIO 15Gy	RTa 50Gy (7%) --- QTa (18%)	R0: 37% R1: 37% R2: 26%	44
Dresen Kusters 1994- 2006/8	147 (136)	62	57	Estadio I: 11,6% Estadio II: 46,3% Estadio III: 40,8%	R	RT (53%)	RT 50,4Gy (84%) QT (59%) RIO 10- 17,5Gy (92,5%)	---	R0: 57,2% R1: 23,1% R2: 19,7%	34
Wigg 1990- 1999	107 (59)	---	62	---	R	RT (0%) QT (0%)	RT 46Gy (100%) QT (0%) RIO 15- 20Gy (55%)	---	R0: 41,4% R1: 36,4% R2: 22,4%	---
Roeder 1991- 2006	97 (97)	56	61	T1: 6% T2: 29% T3: 59% T4: 5%	R	RT (44%)	RQT (41%) RIO 10- 20Gy (100%)	RQTa (8%) --- QTa (34%)	R0: 37% R1: 33% R2: 30%	33
Treiber 1991- 2001	65 (65)	59	47,7	---	R	---	RT 41,4Gy (55%) QT (70,7%) RIO 10- 20Gy (100%)	RT41,4Gy (28%)	R0: 45% R1: 26% R2: 30%	36
Calvo 1995- 2011	60 (60)	55,7	55	---	R	RT (50%) QTa (60%)	RT 36-50Gy (32%) QT (47%) RIO 10- 15Gy (100%)	RTa (15%) QTa (50%)	R0: 63% R1: 37%	36
Mannaerts 1994- 1999	39 (26)	61	34	---	R	RT (38%) Cirugia	RT 50Gy (73%) RIO 10- 17,5Gy (74%)	---	R0: 47% R1: 29% R2: 24%	14

*media; N: tamaño de muestra; N_{RIO}: pacientes tratados con RIO; R: Cáncer de recto; C: Cáncer de colon; RT: radioterapia; QT: quimio-
terapia; QTa: quimioterapia adyuvante

Se observaron diferencias en la administración del tratamiento previo para la enfermedad primaria. En un estudio (61), ningún paciente recibió

radio o quimioterapia, y en otros cuatro (43, 57, 58, 64), aproximadamente la mitad de los pacientes fueron irradiados, administrando dos de ellos quimioterapia al 60% de los pacientes, uno de forma simultánea y otro posteriormente (43, 57). También hubo variaciones respecto al tratamiento posterior (tratamiento adyuvante y neoadyuvante): en todos los estudios, la dosis de radioterapia externa neoadyuvante fue de 45-50Gy, salvo en uno donde fue algo menor (60), y se administró quimioterapia concurrente en cinco estudios (43, 57, 58, 60, 64) en diferentes proporciones que oscilaron entre el 41% y el 81%. La dosis de RIO dependió del resultado de los bordes de resección (43, 57, 58, 61, 64) y/o de la irradiación previa y de la posibilidad de aplicación de radioterapia externa (57).

La indicación de la RIO fue la presencia de márgenes de resección positivos (<5 mm) (61), incrementando la dosis (de 7,5 a 20Gy) en función de la presencia de enfermedad residual tras la resección ($R0 < R1 < R2$) (43, 57, 58, 64), e indicando dos estudios que las mayores dosis se administraron en pacientes previamente radiados (57, 64). Los motivos de la cancelación de la administración de la RIO se citaron en dos estudios entre los que se especificaron, la hemorragia masiva que impidió visualizar un campo claro de administración de la RIO, el no identificar el área de riesgo (especialmente entre los pacientes con márgenes R0), el haber recibido RIO anteriormente como parte del tratamiento primario, el riesgo de morbilidad excesiva, la diseminación abdominal o las amplias adhesiones imposibles de reseccionar (58, 61). Seis estudios indicaron la modalidad de tratamiento utilizado; en dos de ellos se utilizó el transporte del paciente a la sala de radioterapia utilizando un acelerador lineal de dedicación no exclusiva (43, 61), en otros tres se utilizó un dispositivo fijo (Clinac 18 y Siemens Mevatron) en una sala de dedicación exclusiva (57, 60, 64) y en el último (58), la modalidad varió con el paso del tiempo, utilizando en primer lugar el transporte del paciente a la sala de radioterapia, utilizando a continuación una unidad portátil y finalmente una sala de dedicación exclusiva con un acelerador fijo.

Entre los criterios de exclusión de pacientes, únicamente en tres estudios se encuentra la presencia de metástasis o de recurrencias fuera de la pelvis, de enfermedad irresecable (crecimiento dentro de la S2 o superior), infiltración del plexo neural o metastatectomía previa (57, 58, 64). Se analizaron pacientes con una media de edad entre 56 y 62 años, con similar proporción entre hombres y mujeres (proporción hombres/mujeres en torno a 1,4).

En sólo dos estudios se realizó una declaración de conflicto de interés, indicando en ambos casos que no existe ningún tipo de conflicto (43, 57).

4.4 Eficacia: recurrencia y supervivencia

4.4.1 Tumores primarios localmente avanzados

La efectividad de la RIO en el tratamiento de los estadios avanzados de tumores de recto (T3-4) se evaluó en 10 estudios, 2 ECAs (47-49) y 8 series de casos (42, 46, 50-56), desglosándose los resultados en aparición de recurrencias o metástasis a distancia. Las recurrencias se describen como locales (presencia de células tumorales dentro del volumen tratado con radioterapia externa neoadyuvante), centrales (presencia de células tumorales dentro del volumen tratado con RIO) o regionales (recurrencias fuera del volumen de radiación), y las metástasis a distancia como la presencia de células tumorales en órganos o estructuras distantes (hígado o pulmón, principalmente). Como medidas de efecto secundarias se incluyeron la supervivencia global y libre de enfermedad, y en algunos estudios se aportaron también datos de mortalidad global y específica de la enfermedad.

El cáncer colorrectal localmente avanzado se define como una infiltración tumoral a través de la fascia mesorrectal (T4) o en su proximidad a menos de 2 mm (T3+) (65, 66). De los 10 estudios incluidos, dos no definieron claramente la enfermedad “localmente avanzada” (51, 55) y en cinco la definición fue muy heterogénea ya que incluyó desde tumores T1 a T3 con afectación de los ganglios linfáticos (46, 48, 49, 53, 54), a tumores irresecables con evidencia de infiltración de estructuras y órganos adyacentes (52).

La presentación de los resultados fue bastante homogénea. De forma global, la aparición de recurrencias a 5 años en el volumen tratado fue baja, oscilando entre el 2% y el 19% y con un control local superior al 90% en la mayoría de los estudios (tabla 11). El metanálisis de los datos de 6 estudios comparativos realizado en la revisión sistemática de Mirnezami (45) muestra que la RIO favorece significativamente el control local de la enfermedad, con una odds ratio combinada de 0,22 (IC 95%: 0,05-0,86; $p=0,03$), y también identifican cierta heterogeneidad entre los estudios que no pueden erradicar mediante el análisis de sensibilidad ($Q=15,83$; $p=0,007$; $I^2=0,68$). Otros estudios indican resultados similares a favor de la RIO (51-54). Por otra parte, los resultados de los ensayos clínicos (47, 48) no obtienen, en términos de eficacia, una mejora significativa con respecto al grupo control, y por su parte, el grupo de investigación español tampoco encuentra diferencias significativas en términos de eficacia entre la utilización de la cirugía abierta o laparoscópica en el tratamiento combinado con RQT y RIO (42).

En cuanto a la localización de las recurrencias, en uno de los ECAs (47) aproximadamente la mitad de las recidivas se localizaron dentro del volumen de radiación de la RIO, al igual que en el estudio de Roeder (53), mientras que en el otro ensayo clínico (49) todas se produjeron fuera del mismo. En otros tres estudios (52, 55, 56) entre el 1% y el 3% se localizaron en el campo de la RIO, el 19% fuera de éste y el resto se consideraron distantes. Entre los factores de riesgo asociados al fracaso local se citan la positividad de los ganglios linfáticos y del margen de resección, la no reducción del estadio, el no administrar QTa o el grado histológico III. Por su parte, el sexo masculino y el estadio T4 se consideraron factores de riesgo asociados a la aparición de metástasis distantes (42, 46, 50, 53, 54).

La eficacia o respuesta al tratamiento neoadyuvante fue especificada en 5 estudios (un análisis combinado de series de casos internacional (50) y cuatro series de casos (46, 51, 55, 56)). En un estudio, la reducción del estadio pre patológico se alcanzó en el 31% de los pacientes tratados con RT y en el 59% con RQT, y la remisión completa en el 4% y 11% respectivamente (50). En el estudio de Pacelli (46), alrededor del 50% de los pacientes tratados con RQT neoadyuvante redujeron su estadio a 0 o I, alcanzando la regresión completa el 18,1%. En otro estudio (51), se encontró una respuesta al tratamiento, definida como una reducción del tamaño del tumor de al menos el 30%, significativamente superior con la RQT (26% vs 62%, $p=0,002$). En el estudio de Díaz-González (55), la respuesta al tratamiento se definió como la cantidad de cáncer residual respecto a la medida del tumor inicial, encontrando que el 54% de los pacientes redujeron su estadio, y que el 24% disminuyeron dos o más estadios respecto a la categoría inicial, y que la respuesta ganglionar completa se confirmó en el 30% de los pacientes clasificados clínicamente como N+.

Tabla 11. Resultados de efectividad de RIO en tumores colorrectales localmente avanzados

Estudio	N		CL (%)		RL (%)		MD (%)		SG (%)		SLE (%)		Mortalidad (%)		ME (%)	
			5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años
Dubois 2011*	RIO 72	Cont 68	RIO 91,8	Cont 92,8	RIO 8,5	Cont 5,8	RIO 31,1	Cont 30,2	RIO 69,8	Cont 74,8	RIO 63,7	Cont 63,1	RIO 32,8	Cont 20,5	RIO 21,4	Cont 14,7
Masaki 2010**	28	27	89,2	88,8	10,7	11,1	26,3	13,6	64	58	60	68	---	---	15,7	18
Kusters 2010	605		88		12		29,2		67,1		---		---		---	
Sadahiho 2004	99	68	98	84	2	16	20	20	79	58	71	54	1	3	---	
Calvo 2013	125		94		5,6		18		81,9		74,1		16,8		12,8	
Pacelli 2013***	338		---		6,1		---		80		73,1		2,3		---	

Estudio	N	CL (%) 5 años	RL (%) 5 años	MD (%) 5 años	SG (%) 5 años	SLE (%) 5 años	Mortalidad (%)	ME (%)
Mathis 2008	146	86	19	47 3,7 años	52	43	59	45,2
Roeder Krempien 2007	243	92	7	5	69	66	---	---
Diaz- Gonzalez 2006	115	94 3 años	6,1 3 años	21 3 años	74 3 años	74 3 años	4,5 3 años	---
Calvo 2002	100	94 4 años	3 4 años	12 4 años	65 4 años	75 4 años	23 4 años	13 4 años

*Grupo control tratado con RT neoadyuvante y resección quirúrgica; ** resultados de SG, SLE y ME sobre 41 pac (Masaki 2008);

*** resultados no desagregados

N: tamaño de muestra; CL: control local; RL: recurrencia local; MD: metástasis; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; ME: mortalidad específica

Todos los estudios aportaron resultados de supervivencia global y libre de enfermedad, en la mayoría de los casos, a 5 años (tabla 11). Destacan los ensayos clínicos que coinciden en que no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con el control (47,48). Como factores predictores de mejor supervivencia global se indican la edad (≤ 58 años), el estado del margen de resección (negativo o microscópico), el estado patológico N0-1, el sexo femenino y la administración de QTa. Como factores de mejor supervivencia libre de enfermedad se consideran la edad (≤ 58 años), el sexo femenino, la clasificación clínica y patológica M0 o la regresión patológica (grado 3-4) (42, 46, 50, 52-55).

La mortalidad global fue analizada en 7 estudios (42, 46, 47, 51, 52, 55, 56), mostrando resultados a 3 y 5 años entre el 1% y el 59%. Destacar el ensayo clínico de Dubois (47) que observó una mortalidad superior en el grupo de pacientes tratados con RIO, donde el 21% de la misma fue específica de la enfermedad y alcanzando el 45% en el de Mathis (52). Dos estudios describieron la mortalidad por otras causas, entre las que se citan el fallo cardíaco, la neumonía, la perforación de colon o la isquemia intestinal (51, 56).

4.4.2 Tumores recurrentes

El análisis de aparición de recidivas se realizó en 6 estudios, todos ellos de tipo observacional y descriptivo (nivel de evidencia 3), describiéndose como recurrencia central, local y distante. Al igual que en el apartado anterior, la supervivencia global y la mortalidad se incluyeron como medidas secundarias. De forma general, los resultados también se desglosaron en función del resultado de la resección quirúrgica (completa (R0) e incompleta (R1-2)) y de la dosis de RIO.

Globalmente, la aparición de recidivas a 5 años osciló entre el 30% y el 46% (tabla 12) proporcionando un control local entre el 41% y el 68%. En función del estado de los márgenes de resección, éste alcanzó entre el 68% y el 79% en la resección completa (R0), un 58%-30% con R1 y un 29% con R2 (57, 58, 60). Se observó cierta heterogeneidad en cuanto a la dosis de RIO administrada. Las menores dosis se utilizaron en el estudio de Dresen, administrando 10Gy en caso R0, 12,5Gy en R1 y entre 15Gy y 17,5Gy en R2 (58). Los estudios restantes utilizaron entre 12,5 Gy y 15 Gy en la resección R0, 15Gy en R1 y entre 17,5Gy y 20Gy en R2.

Respecto a su localización anatómica existió cierta variabilidad entre los estudios. Además, en tres de ellos no se proporcionó una definición clara (43, 57, 61) ya que no diferenciaron su localización en función del campo de radiación con RIO. En el estudio de Haddock, la tasa de recurrencia central y local a 5 años fue del 14% y 28% respectivamente, siendo en ambos casos más frecuente su aparición en pacientes tratados previamente con radioterapia externa y en pacientes con resección incompleta (R1 y R2) (57). Resultados similares se obtienen en otro estudio (59) donde se indica una tasa de recurrencias producidas dentro del campo de la RIO significativamente superior con la resección R1-2 (54% R1-2 vs 9% R0, $p=0,003$). Calvo et al. (43) también considera la resección incompleta (R1) como factor de riesgo de fracaso local (HR:2,28; IC 95%:1,08-4,82; $p=0,03$), y Treiber et al. (60) y Roeder et al. (64) observan una mayor probabilidad de control local con la resección completa (78% R0 vs 58% R1-2). Alrededor del 50% de los pacientes analizados en el estudio de Dresen desarrollaron recurrencias locales (dentro de la pelvis) o metástasis a distancia (58) produciéndose el 15% de ellas dentro del campo de la RIO (59) y en el de Wiig, el 30% (en ambos grupos: RIO y no RIO) desarrollaron recurrencias dentro de la pelvis, obteniendo el doble de recidivas en los pacientes con resección incompleta. A los 5 años, el 50% de los pacientes tratados con RIO estaban libres de enfermedad y sólo el 30% en los pacientes que no recibieron RIO. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos tras la resección R1 (61). Los factores asociados a un mejor control local de la enfermedad fueron la edad (>55 años), la no fragmentación del tumor, la resección completa (R0) y la re-irradiación (43, 58, 64).

Tabla 12. Resultados de efectividad de la RIO en tumores colorrectales recurrentes

Estudio	N	CL (%) 5 años	R (%) 5 años	MD (%) 5 años	SG (%) 5 años	Mortalidad (%)
Haddock 2011	607	Total: 68 R0 R1-2 79 68	42	53	Total: 30 R0 R1 R2 46 27 16	<1
Dresen 2008	147	Total: 57 (3 años) R0 R1 R2 75 30 28	43 3 años	---	Total: 43,8 (3 años) R0 R1 R2 59 26 24	8,2 (3 meses)
Wiig* 2002	107	44	Total: 30 R0 R1 30 65	---	Total: 30 R0 R1 R2 60 25 0	0
Roeder 2012	97	Total: 41 R0 R1-2 68 19	---	47,4	Total: 30 R0 R1-2 63 11	3,1 (3 meses)
Treiber 2004	65	Total: 68 R0 R1 R2 78 58 29	29,1 3 años	46 3 años	39	27,7 (Específica 26,1)
Calvo 2013	60	44	46,6	47	43	66,7 (Específica 55)

*diferencias RIO vs no-RIO no significativas; N: tamaño de muestra; CL: control local; R: recurrencia; MD: metástasis; SG: supervivencia global

Todos los estudios aportaron datos de supervivencia global a 3 y 5 años (tabla 12). En la mayoría de los casos los resultados se desglosaron en función del estado de los márgenes de resección, oscilando entre el 46% y el 63% en la categoría R0, en torno al 26% en la R1 y entre el 0% y el 24% en la R2. El grupo japonés considera que la resección macroscópica es el principal factor de mejora de la supervivencia y no obtiene diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento entre los diferentes márgenes de resección (61). El metanálisis realizado por Mirnezami (45) muestra que la RIO favorece significativamente la supervivencia de los pacientes, con una odds ratio combinada de 0,33 (IC 95%: 0,2-0,54; p=0,001). Entre los factores que influyen negativamente en la supervivencia se indican, entre otros, la resección incompleta y la fragmentación del tumor (43, 64).

La radicalidad de la resección (R0) fue uno de los factores predictores de supervivencia más relevantes, siendo el tratamiento neoadyuvante (con radio o radioquimioterapia) o la resección anterior previa, los factores de mayor influencia en la mejora de la obtención de márgenes R0 (58,64). Otros factores son el estadio del tumor primario y la no administración previa de quimioterapia (57, 58, 61).

4.5 Resultados de seguridad

Los efectos adversos de la RIO, además de ser dosis dependientes, están relacionados con otros parámetros como la administración simultánea de otros tratamientos (quimioterapia), el volumen de radiación, la profundidad de las estructuras contenidas en el campo de radiación y de la habilidad de mover o proteger los órganos o estructuras sanas en riesgo (35). De forma general, los resultados se desglosan en complicaciones a corto y largo plazo, existiendo cierta heterogeneidad en cuanto a la escala de toxicidad utilizada (criterios CTC, escala CTCAE/EORTC, graduación WHO, criterios NCI, etc.).

4.5.1 Tumores primarios localmente avanzados

La seguridad de la administración de un refuerzo de RIO en el tratamiento de tumores localmente avanzados fue analizada en 2 ensayos clínicos (47, 49) y en 7 series de casos (42, 46, 51-53, 55, 56) de las que en cinco se indica la escala de toxicidad utilizada (51-53, 55, 56). La tasa de complicaciones osciló entre el 34% y el 61%, siendo la infección de la herida quirúrgica, las complicaciones gastrointestinales, la obstrucción de los uréteres y la neuropatía periférica, las más frecuentes (tabla 13). La toxicidad más grave (≥ 3), tanto aguda como tardía, se detalló en cuatro estudios, oscilando entre el 16%-37% (42, 53, 55) y el 8%-22%, respectivamente (42, 53). En el ensayo clínico francés, sus autores observan, mejores resultados entre los pacientes tratados únicamente con cirugía que entre los que reciben RIO, aunque sin significación estadística (70,4% vs 80,9%, $p=0,15$) (47).

Tabla 13. Resultados de seguridad en tumores colorrectales localmente avanzados

Estudio	N	Dosis RT	Complicaciones agudas (%)			Complicaciones post-tratamiento (%)		
				RIO	Cont		RIO	Cont
Dubois* 2011	68 (72 RIO vs 68)	RT ≥ 40 Gy + RIO 18Gy	Rotura anastomosis	8,5	4,4	Complicaciones postoperatorias	29,6	19,1
			Re-intervención	11,3	8,8	Complicaciones medicas	7,0	2,9
			Retraso cicatrización	7,0	2,9	Complicaciones letales	0	1,5
			Infección	9,9	11,8	Otras (Necrosis sacro, absceso pelvis)	7,0	4,4
						Estancia hospitalaria	22,8 \pm 14,3	20,9 \pm 11,8

Estudio	N	Dosis RT	Complicaciones agudas (%)			Complicaciones post-tratamiento (%)		
				RIO	Cont		RIO	Cont
Masaki* 2010	55 (28 RIO vs 27)	RIO 18-20Gy	Rotura anastomosis	17,8	7,4	Duración catéter (días)	8±1	13±3
			Absceso intrapélvico	17,8	11,1			
			Obstrucción intestinal	10,7	11,1			
			Hemorragia (ml)	996 ± 130	970 ± 84			
			Transfusión	54	44			
Sadahiro* 2004	166 (99 RIO vs 68)	RT 40Gy + RIO 15-25Gy (media 17,3Gy)	Rotura anastomosis	6	4,4	Disfunción vejiga	2	4
			Infección	23	12			
			Obstrucción intestinal	0	1,5			
			Hemorragia	3	1,4			
Calvo 2013	125	RT 50,4Gy + RIO 10-15Gy (media 12,5Gy)	-Rotura anastomosis: 4,8			-Absceso: 2,4		
			-Infección incisión: 12					
			-Dehiscencia: 4,8					
			-Perforación: 1,6					
			-Daño uréteres: 0,8					
			-Daño nervio: 0,8					
Pacelli** 2013	338 (88)	RT 45-50,4Gy + RIO 10Gy	-Otros: 5,6			-Fistula: 8,8		
			-Total Comp. intraoperatorias:13					
			-Toxicidad aguda (RTOG ≥3):16 (recto, vejiga, piel, intestino)					
Mathis 2008	146	RT 50,4Gy + RIO 7,5-25Gy (media 12,5Gy)	-Rotura anastomosis: 2,1			-Embolia pulmonar: 0,9		
			-Oclusión intestinal: 2,1					
			-Infección incisión: 4,2					
			-Hemorragia: 1,2					
			-Sepsis: 0,9					
			-Infección urinaria: 3					
Roeder 2007 Krempien 2006	243	RT 41,4Gy + RIO 10-15Gy (media 10,4Gy)	-Transfusión (1-4): 31			-Fistula: 1,2		
Diaz- Gonzalez 2006	115	RT 50,4Gy + RIO 12,5Gy	-Mortalidad (1 mes): 0			-Infarto: 0,3		
			-Rotura anastomosis: 3					
			-Obstrucción intestinal: 3					
			-Infección: 3					
			-Dehiscencia: 0,7					
			-Daño uréteres: 0,7					
Calvo 2002	100	RT 45-50Gy + RIO 12,5Gy	-Diarrea: 5			-Estancia hospitalaria (media): 10 días		
			-Náuseas y vómitos: 4					
			-Efectos hematológicos: 6					
			-Efectos dermatológicos: 4					
			-Absceso: 6					
			-Rotura anastomosis rectal 4					
Diaz- Gonzalez 2006	115	RT 50,4Gy + RIO 12,5Gy	-Toxicidad global grado ≥3: 16			-Total Compl postoperatorias: 12,7 (RIO 12,5 vs 13,5)		
			-Toxicidad global grado 4: 0 (Escala CTC)					
Calvo 2002	100	RT 45-50Gy + RIO 12,5Gy	-Reacciones dermatológicas: 22			-Total Compl postoperatorias: 12,7 (RIO 12,5 vs 13,5)		
			-Síntomas gastrointestinales: 20					
			-Anemia: 1,7					
			-Toxicidad global grado 3-4: 37 (Escala RTOG/EORTC)					
Calvo 2002	100	RT 45-50Gy + RIO 12,5Gy	-Reacciones dermatológicas: 20			-Total Compl postoperatorias: 12,7 (RIO 12,5 vs 13,5)		
			-Anemia: 2					
			-Gastrointestinales (diarrea): 13					
			-Fistula transrectal: 2					
			-Toxicidad global grado 3-4: 20 (Escala RTOG/EORTC)					

*diferencias no significativas; ** resultados no desagregados

Entre las complicaciones a corto plazo relacionadas con la herida quirúrgica se incluyeron el retraso de la cicatrización (47, 52), la infección (42, 47, 51, 52), la rotura de la anastomosis (42, 47, 49, 51-53) y otros problemas inespecíficos relacionados (42, 53), con una incidencia entre el 10% y el 44%. Además, en el ensayo clínico de Dubois se describen otro tipo de complicaciones tras la RIO, como osteonecrosis parcial del sacro con secuelas dolorosas, fallo cardíaco o delirium que no se presentaron en los controles (47). De manera global, los pacientes tratados con RIO desarrollaron mayor número de complicaciones, aunque ninguno de los ensayos clínicos encontró diferencias significativas entre las modalidades de tratamiento estudiadas (47, 49). Además, el número de re-intervenciones, de transfusiones y el volumen de hemorragias fue superior en los pacientes tratados con RIO, aunque estas diferencias tampoco fueron significativas (47, 49). Resultados similares a los ECAs se presentan en la serie comparativa de Sadahiro (51). En función del procedimiento quirúrgico utilizado, tanto el ensayo clínico francés (47), como el grupo de investigación español (42), no encuentran diferencias significativas en términos de toxicidad (aguda, crónica o intraoperatoria) entre la resección abdominoperineal y la resección anastomótica inferior, y entre la cirugía abierta o la laparoscópica, respectivamente. El metanálisis realizado por Mirnezami (45) tampoco demostró un incremento global en las complicaciones totales, urológicas o anastomóticas tras la administración de la RIO, pero sí mayor número de complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (OR=1,86; IC95%: 1,03-3,38, p=0,049).

Los efectos gastrointestinales posteriores al tratamiento (diarrea crónica, obstrucción intestinal, fístula, etc.) se indicaron en 3 estudios (42, 52, 53) con una incidencia entre el 10% y el 20%, indicando uno de ellos que el 6% precisó intervención quirúrgica (53).

El daño en los uréteres tras la radiación no superó el 12% (42, 52, 53), indicando uno de los ECAs que ninguno de sus pacientes tratados con RIO desarrolló estenosis uretral (49) o precisó medicación para la función urinaria, frente al 21% de los controles (48, 49). Globalmente, la disfunción de la vejiga no superó el 7% (52), mostrando dos estudios que ninguno de sus pacientes presentó toxicidad genitourinaria (55, 56).

La aparición de neuropatía periférica tras la radiación de la pelvis es una complicación tardía reconocida por tres estudios (51-53), con una incidencia del 2% al 19%. Parece existir una asociación entre la dosis de RIO y la frecuencia de complicaciones pélvicas, como estenosis uretral o neuropatía pélvica, con una menor incidencia de complicaciones con dosis iguales o inferiores a 12,5Gy (52). Destacar los resultados del ensayo clínico japonés

que indica que ninguno de los pacientes tratados con RIO desarrolló neuropatía periférica debido a la RIO (49).

La prolongación de la estancia hospitalaria con la RIO fue un dato aportado por 4 estudios (42, 47, 55, 56) que varió entre el 13% y el 37%, indicando uno de los ECA, que los pacientes tratados con RIO están más días hospitalizados que los controles, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (47). Entre los motivos de la prolongación de la estancia hospitalaria se citan la infección de la herida quirúrgica, el dolor, el absceso pélvico, la pseudoclusión intestinal o la infección del tracto urinario (55, 56).

3.5.2 Tumores recurrentes

Las complicaciones de la utilización de la RIO en el tratamiento de las recurrencias colorrectales fue analizado por 7 estudios (43, 57, 58, 60-64) que, al igual que en el apartado anterior, se desglosaron en agudas y tardías. En un estudio se indica que el 49,7% de los pacientes desarrollaron complicaciones relacionadas con el tratamiento, de las que cerca del 49% fueron consideradas de gravedad elevada. Tan sólo este estudio analizó el impacto de la dosis de RIO en la incidencia y gravedad de las mismas (57). El impacto del tratamiento combinado (RT, resección y RIO) sobre la función urogenital, sexual, social y el estado funcional, fue analizado únicamente por un estudio mediante el envío de un cuestionario pre- y postratamiento (62, 63).

De forma general, la tasa de complicaciones agudas y tardías osciló entre el 26%-67% y entre el 11%-27%, respectivamente (tabla 14), indicando un estudio que el 14% de los pacientes desarrollaron complicaciones severas parcialmente atribuibles a la RIO (57). Al igual que en el apartado anterior, las complicaciones más habituales fueron los problemas relacionados con la incisión, las complicaciones gastrointestinales, la estenosis uretral y la neuropatía, indicando un estudio mayor incidencia de complicaciones entre los pacientes re-irradiados (58). En función de la técnica quirúrgica utilizada, se ha observado una mayor proporción de complicaciones perioperatorias en los pacientes sometidos a cirugía extensa (resección endopélvica lateral extensa, exanteración total o posterior, sacrectomía o sacroexanteración) (73,7% vs 45,5%, $p=0,03$) (43).

Tabla 14. Resultados de seguridad en cáncer colorrectal recurrente

Autor	N	Dosis RT	Complicaciones agudas pre-operatorias (%)	Complicaciones tardías post-operatorias (%)																																							
Haddock 2011	607	RIO 7,5-30Gy (media 15)	-Infección, absceso, fístula: 13 -Obstrucción/fístula GI: 13	-Obstrucción uretral: 7 -Neuropatía: 4 -Mortalidad: <1																																							
Dresen 2008	147	RT 50,4Gy + RIO 10-17,5Gy	-Retención urinaria: 19,8 -Absceso: 15 -Infección: 11,5 -Sepsis: 4 -Infección tracto urinario: 3,4 -Obstrucción intestinal: 2,8 -Hemorragia: 2 -Embolia venosa: 2 -Fístula: 1,4 -Incontinencia urinaria: 1,4 -Neumonía: 1,4 -Mortalidad (<1 mes): 4,8 -Hemorragia media (ml): 4750	-Neuropatía periférica: 21,8 -Estenosis/obstrucción uréteres: 5,4 -Estancia media hospitalaria (días): 19 -Mortalidad (≥3 meses): 8,2																																							
Wiig 2002	107 (59 RIO vs 48)	RIO 15-20Gy	<table><tr><th></th><th>RIO</th><th>Cont</th></tr><tr><td>Rotura anastomosis</td><td>3,4</td><td>12,5</td></tr><tr><td>Perforación vejiga</td><td>5</td><td>10,4</td></tr><tr><td>Absceso</td><td>23,7</td><td>29</td></tr><tr><td>Infección</td><td>3,4</td><td>12,5</td></tr><tr><td>Infección tracto urinario</td><td>27,1</td><td>20,8</td></tr><tr><td>Trombosis venosa profunda</td><td>5</td><td>2</td></tr><tr><td>Septicemia</td><td>3,3</td><td>2</td></tr><tr><td>Retraso cicatrización</td><td>10</td><td>2</td></tr></table>		RIO	Cont	Rotura anastomosis	3,4	12,5	Perforación vejiga	5	10,4	Absceso	23,7	29	Infección	3,4	12,5	Infección tracto urinario	27,1	20,8	Trombosis venosa profunda	5	2	Septicemia	3,3	2	Retraso cicatrización	10	2	<table><tr><th></th><th>RIO</th><th>Cont</th></tr><tr><td>Neumonía</td><td>6,7</td><td>8,3</td></tr><tr><td>Embolia pulmonar</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Estancia media hospitalaria (días)</td><td>13</td><td>16</td></tr></table>		RIO	Cont	Neumonía	6,7	8,3	Embolia pulmonar	0	2	Estancia media hospitalaria (días)	13	16
	RIO	Cont																																									
Rotura anastomosis	3,4	12,5																																									
Perforación vejiga	5	10,4																																									
Absceso	23,7	29																																									
Infección	3,4	12,5																																									
Infección tracto urinario	27,1	20,8																																									
Trombosis venosa profunda	5	2																																									
Septicemia	3,3	2																																									
Retraso cicatrización	10	2																																									
	RIO	Cont																																									
Neumonía	6,7	8,3																																									
Embolia pulmonar	0	2																																									
Estancia media hospitalaria (días)	13	16																																									
Roeder 2012	97	RT 41,4Gy + RIO 10-20Gy	-Alteración cicatrización: 20 -Absceso/Fístula: 16 -Retención urinaria: 12 -Hemorragia: 6 -Incontinencia urinaria: 1 -Trombosis venosa: 1	-Neuropatía: 8 -Obstrucción intestinal: 3 -Estenosis uretral: 3 -Estenosis anal: 2 -Embolia pulmonar: 1																																							
Treiber 2004	65	RT 41,4Gy + RIO 10-20Gy + RTa 41,4Gy	-Mortalidad: 0 -Dehiscencia/Absceso: sin aumento	-Estenosis uréteres: 4,6 -Neuropatía: 0 -Mortalidad: 26																																							
Calvo 2013	60	RT 30,6-50,4Gy + RIO 10-15Gy (media 12,5Gy) + RTa	-Fístula GI: 7 -Absceso: 2 -Infección: 8 -Neuropatía periférica: 8 -Toxic. Cardíaca: 8 -Toxic. pulmonar: 8 -Toxicidad aguda (RTOG ≥3): 42	-Gastrointestinal: 10 -Neuropatía periférica: 10 -Mortalidad: 8 -Toxicidad crónica (RTOG ≥3): 20																																							
Mannaerts 2002-2001	66	RT 50Gy + RIO 10-17,5Gy + RTa 30Gy	-Comp. operatorias: 9 (lesión vejiga, uréter y uretra) -Dificultad urinaria: 35 (requiere catéter y medicación) -Hipotonía vejiga: 30 -Incontinencia urgente: 2 -Incontinencia (estrés): 3 -Infección tracto urinario: 15 -Fístula urogenital: 9 -Hidronefrosis: 2	-Fibrosis uréter: 3 -Cistitis por radiación: 2																																							

La neuropatía periférica y la estenosis uretral fueron las complicaciones tardías más frecuentes, observándose en 5 estudios y variando entre el 0%-22% y el 3%-5%, respectivamente (43, 57, 58, 60, 64). La dosis de RIO utilizada en estos estudios osciló entre 7,5 y 30Gy. Se ha observado una relación dosis dependiente en los pacientes tratados con dosis de RIO superiores a 12,5Gy, con un incremento significativo de la incidencia y gravedad de la neuropatía comparado con los que recibieron dosis inferiores (57, 64).

En el estudio de Mannaerts, aunque con una tasa de respuesta a los cuestionarios del 59%, se observó una influencia directa del tratamiento combinado, que incluye RT, cirugía y RIO, en la morbilidad a largo plazo, ya que ésta aumentó de forma significativa tras la administración del mismo: la fatiga aumentó un 26%, el dolor neuropático en las piernas un 21%, la pérdida de fuerza en ellas un 43% y la dificultad para caminar un 41%. La disfunción urinaria aumentó un 34% tras el tratamiento y la incontinencia y la urgencia urinaria, un 32% y un 38% respectivamente. La actividad sexual disminuyó un 36% y la capacidad de eyaculación, erección o de tener orgasmos se redujo un 60%, 42% y 41% respectivamente (62). Tras el tratamiento, el 23% de los pacientes precisaron ayuda para la realización de las actividades de la vida diaria (vestirse, asearse, comer y caminar). En cuanto a su impacto en la vida social y laboral, el 59% de los pacientes recuperaron su anterior estilo de vida (aficiones, deporte y contacto social) y sólo el 18% se reincorporó a su mismo puesto de trabajo (63).

La duración de la estancia hospitalaria fue recogida en dos estudios (58, 61) indicando una media de 13 y 19 días respectivamente. El grupo de investigación español (43) mostró una mayor estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos en los pacientes sometidos a cirugía extensa, en comparación con la cirugía no extensa (LAR, APR y resección anterior baja) (17 días vs 10 días, $p=0,005$) (2 días vs 0 días, $p=0,004$). Durante la misma se produjeron 7 fallecimientos (4,8%) y el 58,2% desarrollaron complicaciones que precisaron una intervención quirúrgica, como retención urinaria, absceso pélvico o infecciones en el acceso quirúrgico, entre las más frecuentes (58). La mortalidad relacionada con el tratamiento fue inferior al 9% (43, 57, 58, 64) salvo en un estudio que casi la triplica (60). En función de la técnica quirúrgica utilizada, el grupo español (43) obtuvo mayor mortalidad perioperatoria con la cirugía extensa, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (7,8% vs 0%, $p=0,18$). Entre las causas de dicha mortalidad se citan la hemorragia incontrolada de una colostomía, la pseudo-obstrucción o la perforación intestinal (57).

4.6 Resultados de los proyectos en marcha

Únicamente se ha localizado un ensayo relacionado con la patología. Se trata de un estudio de intervención, aleatorio y no enmascarado, iniciado en enero de 2010 y patrocinado por la universidad escocesa de Dundee que estima que finalice en enero de 2017. Dicho ensayo, que todavía se encuentra en fase de reclutamiento, considera pacientes mayores de 18 años, con cáncer de recto operable y sin metástasis, incluyendo por el momento un total de 25 pacientes. Los pacientes tras la intervención reciben 12Gy o 15Gy de IORT mediante el uso de un nuevo dispositivo (*Photon Radiosurgery System*, PRS) que utiliza la radiación procedente de rayos X. Aportará como principales medidas de resultado la incidencia de complicaciones quirúrgicas y como resultados secundarios tasas de control local de la enfermedad y supervivencia a 5 años.

En la tabla 15 se resumen las principales características de este estudio en marcha.

Tabla 15. Principales características del ensayo clínico en fase de desarrollo

Título	Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Rectal Cancer Using the Photon Radiosurgery System (PRS): A Phase I Clinical Trial
Registro	NCT 00910494
Fecha inicio-fin	Enero 2010 - Enero 2017
Estado actual	Activo, reclutando pacientes
Objetivos	Evaluar la seguridad y la eficacia de la radioterapia intraoperatoria (RIO) en el cáncer de recto utilizando el sistema PRS
Tipo de estudio	Intervención (fase 1), aleatorio (asignación paralela)
Tamaño muestral estimado	25
Método de RIO	Photon Radiosurgery System (PRS)
Criterios de selección	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none">· ≥18 años· Ambos sexos· Tumor de recto operable Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none">· Enfermedad localmente avanzada que precisa QRT preoperatoria de larga duración· Enfermedad metastásica
Contacto	Alastair Munro, MBChB e Ian Sanders, MBChB Reino Unido

5 Discusión

5.1 Características de los estudios

La estrategia de búsqueda se realizó para cada base de datos, utilizando una combinación específica de descriptores (MesH) (“colorectal neoplasm”) en aquellas bases que lo permitieron (como Medline o Cochrane) y de términos libres como “iort”, “tumor” o “radiotherapy”, entre otros, para suplir las posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. Los términos utilizados fueron genéricos lo que permitió realizar una búsqueda sensible y recuperar toda la bibliografía existente.

Uno de los límites establecidos en la búsqueda bibliográfica fue la fecha de publicación, recuperando los estudios publicados a partir del año 2000, ya que debido a la evolución de los procedimientos quirúrgicos, de la quimioterapia y de las técnicas de radiación, el pronóstico de la enfermedad ha mejorado notablemente en los últimos años, por lo que incluir series más antiguas podría alterar los resultados obtenidos. Este criterio no parece ser una limitación, ya que actualmente se encuentran en fase de desarrollo investigaciones sobre la RIO, recuperándose tres estudios publicados en 2013 (42, 43, 46), uno en 2012 (64), dos en 2011 (47, 57) y otros dos en 2010 (49, 50). Además hay que tener en cuenta que el 76% de los estudios se realizaron en Europa, destacando España con cinco (42, 43, 50, 55, 56) que representaron el 17% del total de pacientes analizados en este informe y donde la mayoría fueron tratados con posterioridad a 1995, lo que facilita la aplicabilidad de los resultados a nuestro contexto.

En relación al idioma, durante el proceso de selección se consideraron los estudios publicados en inglés, francés, castellano, portugués e italiano. Este criterio no parece ser una limitación en la recuperación de los artículos, ya que en la búsqueda manual de la bibliografía de los estudios incluidos no se localizaron estudios de idiomas diferentes a los seleccionados.

En las series de casos se fijó un tamaño muestral mínimo de 100 pacientes en los tumores localmente avanzados y de 50 en los casos recurrentes, con el objetivo de obtener resultados más robustos que permitiesen establecer conclusiones válidas. Aunque este criterio se estableció de manera arbitraria, tampoco se considera una limitación ya que el 50% de los estudios en cada modalidad superaron ampliamente el criterio establecido presentando un tamaño muestral superior a 150 y 100 respectivamente, además de limitar

los posibles problemas de la curva de aprendizaje. Por número de pacientes destaca el análisis internacional combinado de series de casos de Kusters (50) y el ECA de Dubois (47) con 605 y 142 pacientes respectivamente en el apartado de tumores localmente avanzados, y en el de tumores recurrentes, la serie de casos de Haddock et al. (57) con más de 600. Los estudios que incluyeron menos participantes o que presentaron los resultados de forma conjunta para los tumores primarios y recurrentes fueron excluidos.

Para valorar el efecto de la RIO se consideró un seguimiento medio o mediano mínimo de 3 meses desde la intervención. El 70% de los estudios que evaluaron los tumores localmente avanzados realizaron un seguimiento medio en torno a 5 años y sólo uno se aproximó a los 2 años (56). En el apartado de tumores recurrentes, el máximo periodo de seguimiento alcanzado fue de 3,6 años (57) y el mínimo de 14 meses (62, 63). Hay que mencionar que éste último estudio se incluyó como excepción, ya que fue el único que analizó aspectos de la calidad de vida (impacto de la RIO en el estado funcional, urogenital y sexual). La heterogeneidad hallada en la modalidad de tumores recurrentes en relación a los periodos de seguimiento ha limitado la comparación de los resultados.

5.2 Limitaciones de los estudios

Las principales limitaciones metodológicas de la evidencia revisada se centran en el diseño del estudio, la selección de los pacientes, el tipo de intervención y la declaración de conflictos de interés.

Por diseño metodológico, los estudios más relevantes fueron los ensayos clínicos de Dubois (47) y Masaki (48, 49), clasificados en el nivel I de la escala de calidad de la evidencia científica de la SIGN (anexo C) y el estudio de Kusters (50), un análisis combinado de series de casos de 4 centros europeos especializados en el tratamiento del cáncer colorrectal (España, Italia, Alemania y Países Bajos), clasificado en el nivel II de dicha escala, todos ellos en el apartado de tumores localmente avanzados. El resto de los estudios fueron de carácter observacional y descriptivo (nivel de evidencia III), sujetos por tanto a mayor número de sesgos, ya que su principal característica es la ausencia de grupo de comparación o control lo que limita la relevancia de los resultados mostrados.

En la evaluación global de los estudios se observó una importante variabilidad en la selección y clasificación de los pacientes o en la administración del tratamiento (neoadyuvante, adyuvante y previo en su caso),

lo que ha dificultado la comparación de los resultados. Diversos estudios incluyen pacientes con enfermedad resecable, y por tanto, mejor pronóstico ya que presentan menor riesgo de enfermedad residual, observando que los estudios de mayor calidad metodológica incluyen un porcentaje de pacientes con tumores T4 que oscilan entre el 0% (48, 49) y el 29% (50).

Una posible limitación de este trabajo es que ninguno de los estudios incluidos hace referencia a la versión TNM utilizada, pudiendo presentarse importantes variaciones en la clasificación tumoral de los pacientes. Aunque en Europa se acordó utilizar la clasificación TNM del *International Union Against Cancer (UCCI)* (14) para unificar los criterios sobre el manejo de esta enfermedad, actualmente no existe consenso sobre la versión que se debería utilizar, ya que mientras algunas guías recomiendan utilizar la 5ª versión otras respaldan la utilización de la 7ª versión más reciente (22, 66). Además, entre los estudios incluidos en este trabajo, dos de ellos no definieron claramente la enfermedad “localmente avanzada” (51, 55) y en tres la definición fue muy heterogénea (48, 52-54). Todo ello afectaría de manera importante la comparación de los resultados.

En relación al tratamiento, destacan cinco estudios en los que la administración del tratamiento neoadyuvante varió a lo largo del desarrollo del estudio debido a modificaciones en el protocolo (50-52, 55, 58). Sin embargo, esto podría favorecer la validez externa de los resultados obtenidos, ya que no se emplearon grupos de pacientes altamente seleccionados.

En cuanto al tipo de intervención, fueron motivo de exclusión aquellos estudios en los que se utilizaron fuentes de radiación internas o braquiterapia, ya que este trabajo se centra en la evaluación de la radiación intraoperatoria con haz externo. Es necesario indicar que en la revisión sistemática de Mirnezami (45) se utilizaron tanto fuentes de radiación internas (braquiterapia o HDR-IORT) como externas (IORT), al igual que en 2 estudios sobre tumores recurrentes (57, 62, 63), donde un pequeño porcentaje de pacientes fueron tratados con HDR-IORT. En ellos, los resultados se presentaron de manera conjunta, por lo que no fue posible determinar el impacto de cada modalidad intraoperatoria.

El transporte del paciente a la sala de radioterapia y el empleo de un acelerador lineal de dedicación no exclusiva fue la modalidad utilizada en 7 de los 17 estudios incluidos (42, 43, 47, 50, 55, 56, 61), mientras que el uso de quirófanos de dedicación exclusiva equipados con un acelerador integrado fue utilizado en tan sólo cinco (48, 53, 54, 57, 60, 64). Otros cuatro estudios no mencionaron la modalidad empleada (46, 51, 52, 62, 63) y en uno (58) se

utilizaron tres modalidades diferentes a lo largo del desarrollo del estudio: sala de radioterapia, equipo portátil y finalmente quirófano exclusivo.

La dosis de RIO fue determinada en prácticamente todos los estudios en función del estado de los bordes de resección, excepto en los ECAs donde se administraron de 18Gy a 20Gy (47-49). En el resto de los estudios en caso de presentar márgenes negativos (R0) se administraron entre 7,5-10Gy, entre 10-12,5Gy en presencia de enfermedad microscópica (R1) y entre 15-20Gy en presencia de enfermedad macroscópica, aunque en algún caso se llegaron a liberar dosis ligeramente superiores (25Gy y 30Gy) (51, 57).

La heterogeneidad encontrada en las características de los pacientes y en aspectos asociados a la realización de la técnica y considerados relevantes, limitó de manera importante la comparación de los resultados y la posibilidad de realizar una síntesis de los mismos. Por último, tan sólo 7 estudios indicaron ausencia de conflictos de interés frente a 10 estudios que no realizaron declaración alguna, lo que crea incertidumbre sobre la posible existencia de sesgo.

5.3 Discusión de la eficacia/efectividad

Los pacientes con cáncer colorrectal primario localmente avanzado o recurrente constituyen un grupo de pacientes que, para erradicar la enfermedad, requieren procedimientos médicos más agresivos que la resección con intención curativa, evolucionando las estrategias terapéuticas hacia dos direcciones: la radiopotenciación fármaco-biológica y la intensificación terapéutica (67, 68).

El tratamiento multidisciplinar agresivo de cirugía, quimioterapia y radioterapia es crítico para alcanzar el control local de la enfermedad y mejorar la supervivencia de los pacientes. El objetivo se centra en conseguir una mayor intensificación terapéutica sobre el tumor y las regiones de riesgo de recidiva sin aumentar la toxicidad sobre los tejidos sanos. Por otra parte, el desarrollo tecnológico de la radioterapia se basa en estrategias como la modificación del fraccionamiento, la sobreimpresión selectiva, la radioterapia intraoperatoria, la intensidad modulada o el uso de nuevos agentes quimioterápicos en combinación con radioterapia (67). En las últimas décadas, tanto en Europa como en Estados Unidos y Japón, se han evaluado diferentes modalidades de tratamiento para las formas localmente avanzadas, irresecables o recurrentes del cáncer colorrectal, como la quimio-radioterapia preoperatoria con diferentes combinaciones de 5-FU, la radioterapia

preoperatoria de esquema corto (5x5Gy en 5 días) o prolongado (sola o combinada con 5-FU u otros agentes quimioterápicos) y la radioterapia intraoperatoria (14, 22).

El principal obstáculo a la hora de evaluar el impacto de la RIO en los resultados clínicos es la dificultad de realización de ensayos clínicos. Además, la mayoría de los datos disponibles proceden de experiencias en un solo centro y la comparación del tratamiento se ve limitada por la selección de los pacientes y el análisis retrospectivo (69). Por otra parte, como la RIO se administra como refuerzo del tratamiento neoadyuvante de *quimiorradicación* y la radioterapia estándar generalmente se administra tras la RIO, es muy complejo determinar su valor incremental y su impacto real en los resultados clínicos.

5.3.1 Tumores primarios localmente avanzados

- Dosis

Los dos ensayos clínicos que evalúan la utilización de la RIO en la enfermedad colorrectal primaria localmente avanzada indican que la adición de la RIO al tratamiento combinado no mejora de manera significativa el control local de la enfermedad (47-49). Algunas organizaciones como la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) la consideran todavía experimental (66), mientras que otras como el *American Collegiate of Radiology* (70) o el *National Comprehensive Cancer Network* (26) la consideran una opción a tener en cuenta en determinados pacientes cuando está disponible en el centro. Por otra parte, diferentes estudios, así como instituciones norteamericanas y europeas, sugieren una tasa de control local favorable con el refuerzo intraoperatorio (42, 46, 50-56, 71, 72), al igual que el metanálisis realizado por Mirnezami (45). Sin embargo, hay que mencionar que la mayoría de estas investigaciones son de carácter observacional y carecen de grupo de comparación, y que en el metanálisis, de los 6 estudios incluidos 4 no fueron aleatorios además de incluir pacientes con enfermedad avanzada y recurrente, aspectos que limitarían la validez de sus resultados.

La ausencia de impacto de la RIO en el control local plantea la duda de la elección de la dosis. En la conferencia internacional EURECA-CC2 (71) se establece que los resultados de la RIO y la dosis recomendada dependen de si los márgenes de resección son negativos o de si hay enfermedad microscópica o macroscópica, indicando que la RIO no es capaz de compensar una cirugía subóptima (22, 64, 72). La dosis utilizada en los ensayos clínicos no dependió de los márgenes de resección sino que fue de 18Gy

y 20Gy, planteando sus autores (47) si fue demasiado débil y si aumentar la dosis hasta alcanzar un nivel de toxicidad aceptable se reflejaría en una mayor eficacia. Sin embargo, al utilizar dosis de RIO inferiores y dependientes de los márgenes de resección (entre 10Gy y 15Gy) se obtienen resultados de eficacia similares (42, 53-56), y al tratar pacientes con peor pronóstico (tumores T4N0-2 inicialmente irresecables) con dosis de RIO habituales (entre 10Gy y 20Gy según los bordes de resección) se obtienen resultados de eficacia ligeramente inferiores. Esto sugiere que la dosis de RIO utilizada en los ensayos no sería un factor limitante.

- Márgenes de resección

Una consideración clave en la evaluación de la RIO es el examen minucioso del espécimen resecado que incluya todos sus márgenes (margen de resección circunferencial) y el examen del margen de resección basal (66). Diversos estudios y expertos europeos resaltan la importancia de obtener márgenes de resección negativos libres de enfermedad, considerándolo como uno de los factores predictores más relevantes, no sólo de la eficacia del tratamiento sino también de la supervivencia, ya que las mayores tasas de recurrencias locales y de metástasis a distancia y las peores supervivencias (disminución próxima a la mitad) se relacionan con la presencia de márgenes positivos ($\leq 1-2$ mm) (14, 22, 30, 44, 46, 50, 52-55, 66, 69, 73-75). En este trabajo se observó una relación directa entre el estado de los márgenes de resección y el control local de la enfermedad, ya que éste disminuyó cerca de un 20%-30% a los 5 años en los márgenes positivos comparado con los negativos, lo que coincide con las recomendaciones de los expertos. En los ensayos clínicos los resultados son conjuntos, pero en uno de ellos se indica que los márgenes negativos se alcanzaron en el 91% de los pacientes (48, 49), y en el otro, aunque los autores no lo especifican, los datos sugieren que la mayoría también obtuvo márgenes negativos, lo que respaldaría el argumento de que la RIO no produciría ningún beneficio tras la resección completa y explicaría la ausencia de su efecto. Otros autores (60, 61) también se cuestionan la superioridad de la resección completa sobre la incompleta y la necesidad de administrar RIO tras la obtención de márgenes negativos, ya que teóricamente si la resección es realmente completa no deberían existir residuos de células tumorales susceptibles de ser erradicados con RIO. Diversos estudios (22, 45, 50, 52, 71) indican que la asociación de la RIO beneficia especialmente a los pacientes con márgenes positivos o enfermedad microscópica residual (R1), aunque otras investigaciones también hablan de una mejora en el control local especialmente tras la resección completa (74, 76). Esto puede deberse a que en la práctica existe un elevado porcentaje de pacientes (entre el 24% y el 64%) que presentando márgenes

negativos desarrollan recurrencias locales, posiblemente debido a la complejidad de diferenciar las fibrosis de las recurrencias tumorales, por lo que algunos pacientes sometidos a resección completa presentarían realmente residuos de la enfermedad, lo que justificaría su utilización (77).

- Localización de las recidivas

Son pocos los estudios que desglosaron la localización de la recidiva, dentro o fuera del campo radiado con RIO, mostrando resultados discordantes. Por una parte, el ECA de Masaki (49) indica que ninguna recurrencia se produjo dentro del campo de la RIO, mientras que en el de Dubois (47), la mitad aparecieron dentro del volumen de radiación de la RIO y la otra mitad en el campo de la RT (en el grupo control todas se localizaron en el campo de la RT). Con las dosis de RIO habituales (10Gy-20Gy) se ha observado un menor porcentaje de recidivas dentro del área radiada con RIO en comparación con las radiadas con RT, con un control local hasta un 9% superior (52-55, 65). En el estudio de Sadahiro, también se observó una menor incidencia de fracaso central (dentro del campo del refuerzo de la RIO) que local (dentro del campo de la RT externa) (51) y en el estudio de Díaz-González (55), de los 7 pacientes que desarrollaron recurrencias locales sólo dos se localizaron dentro del campo del refuerzo de RIO. Esto podría demostrar la eficacia de la RIO frente a las células tumorales residuales. Resultados discordantes se obtuvieron en el estudio de Kusters (65) con una incidencia de recidivas dentro del área de la RIO ligeramente superior y que sus autores asociaron especialmente a la administración dorsal de la RIO.

- Tratamiento adyuvante

Otro aspecto a tener en cuenta es la administración del tratamiento adyuvante y neoadyuvante. La RQT preoperatoria consigue mayor retroceso del estadiaje del tumor que la RT exclusiva, pudiendo conseguir la remisión patológica completa entre el 8% y el 30% de los casos (14, 22, 30) e incluyendo mejor resecabilidad, menor riesgo de recurrencia local y mejor supervivencia a largo plazo. Por otra parte, se ha demostrado que la RQT preoperatoria seguida que QT adyuvante comparado con la RQT adyuvante reduce de manera significativa la tasa de recidivas a nivel local, aunque las recurrencias distantes y la supervivencia global son similares (24, 66). Esto se debe a que la eficacia de la RT depende entre otros factores de la existencia de un buen soporte de sangre y oxígeno sobre la zona radiada, la cual se vuelve relativamente hipóxica tras la cirugía debido a la interrupción de los vasos sanguíneos lo que reduciría su eficacia (77). Se han

observado grandes discrepancias entre los diferentes estudios incluidos, ya que por ejemplo en uno de los ensayos clínicos no se administró ningún tipo de RT preoperatoria (48, 49), en 8 estudios se administró QT concurrente en diferentes proporciones de la población (42, 46, 50-53, 55, 56) y en otros dos (50, 51) se observó mayor retroceso del estadiaje, mayor remisión completa y mayor respuesta al tratamiento tras la administración de RQT. Estas diferencias en los protocolos de tratamiento podrían representar una limitación importante ya que el efecto de la RIO en los estudios que no administraron RQT neoadyuvante podrían estar infraestimados por una baja respuesta al tratamiento.

- Supervivencia

La supervivencia del cáncer colorrectal depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, pero gracias a las mejoras en el tratamiento RQT o quirúrgico, entre otros, la esperanza de vida en personas de ambos sexos ha aumentado progresivamente en los últimos años, especialmente entre los hombres (20, 78). En este documento, la supervivencia mostrada en los ECAs fue del 64% (48, 49) y del 70% (47), sin encontrar ninguno de ellos una mejora significativa respecto a los controles y siendo los resultados concordantes con el estudio combinado europeo (50) y con los registros internacionales (20). También se observaron datos discordantes (45, 51, 55): porcentajes de supervivencia del 52% (52) debido, posiblemente a incluir pacientes con peor pronóstico, o supervivencias del 80%-82% (42, 46). Estas variaciones pueden deberse, como se comentó anteriormente, a las diferentes opciones de tratamiento disponibles, a la localización geográfica o a los distintos hábitos de vida que influyen sobre los factores de riesgo conocidos, como el estilo de vida, la actividad física y la dieta, que se estima que son responsables del 70% de los tumores colorrectales. Destacar que los ensayos clínicos se desarrollaron en regiones muy diferentes (Francia y Japón) con grandes diferencias culturales y de factores de riesgo modificables y, sin embargo, en ambos casos no se observó, tras la utilización de la RIO, ningún beneficio en la supervivencia, lo que favorecería la validez externa de sus resultados.

Factores como el grado de afectación de los ganglios linfáticos, la ausencia de tratamiento neoadyuvante, la falta de regresión del estadio tumoral, la edad o el sexo se consideran factores que afectan a la supervivencia (46, 50, 52-55). Esto coincide con los datos de registros internacionales, que indican por un lado que el riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal aumenta con la edad, diagnosticándose más del 90% de los casos a partir de los 55 años, lo que coincide con la edad de riesgo de la población estudiada en este docu-

mento, y por otro lado muestra diferencias en cuanto al sexo presentando las mujeres mayor supervivencia que los hombres. El margen circunferencial positivo (≤ 1 mm) en la evaluación patológica final fue uno de los factores predictores más relevantes de peor pronóstico tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad (42, 46, 50, 52).

En resumen, la asociación de la RIO al tratamiento multidisciplinar con radioterapia, cirugía y quimioterapia concurrente alcanza resultados similares de eficacia y supervivencia a largo plazo que el tratamiento convencional, mostrando un efecto potencialmente favorecedor, aunque por el momento no mejora significativamente los resultados obtenidos con el tratamiento convencional de la enfermedad primaria irresecable o localmente avanzada. Analizando los resultados en función del estado de los bordes de resección, se muestra un mayor beneficio en los pacientes sometidos a resección incompleta comparados con la resección completa. Además, algunas guías de práctica clínica recomiendan su utilización cuando está disponible (26, 30), a pesar de la ausencia de datos científicos sólidos que avalen su eficacia, ya que el grado de recomendación y el nivel de evidencia son bajos (D, IV) (79), e indicando también la existencia de otras modalidades para la administración de este refuerzo intraoperatorio como la HDR-IORT (22). Otras guías en cambio, consideran actualmente el refuerzo intraoperatorio experimental (66). Finalmente, debido a que la RIO no se administra de manera aislada sino como parte de un tratamiento combinado, a que posteriormente se administra QT, y a la evolución de los tratamientos radioterápicos, quimioterápicos y quirúrgicos, no es posible determinar qué magnitud de este efecto se debe a la RIO.

5.3.2 Tumores recurrentes

Aunque la radioterapia intraoperatoria es una técnica que se implementó a principios de los 60, en este apartado no existen estudios de calidad publicados y la práctica totalidad son de carácter observacional y retrospectivo. A pesar de no existir ensayos clínicos aleatorizados que avalen la mayor eficacia y seguridad de la RIO frente a la radioterapia externa fraccionada, el uso de la RIO está muy extendido (80) y existen algunas guías (70, 79) que la plantean como una opción a considerar en el tratamiento de las recurrencias locales en pacientes previamente irradiados, aunque con un nivel de evidencia y grado de recomendación bajos (IV, D), pero también contemplan la posibilidad de utilizar otras técnicas como la braquiterapia (79). Su utilización podría justificarse por el hecho de que son muchos los estudios observacionales que concluyen un control local similar sin incrementar la toxicidad.

- Dosis

El control local de la enfermedad recurrente a 5 años osciló entre el 41% y el 68% (43, 57, 60, 61, 64), apareciendo la mayoría de las recidivas dentro de los 3 años tras el tratamiento (57, 58, 61). En la mayoría de los casos se evaluaron pacientes previamente irradiados con recurrencias pélvicas resecables y sin metástasis identificadas en el momento del diagnóstico, en los que se administró RT (45-50Gy), QT y RIO para el tratamiento de la enfermedad recurrente. La incidencia de metástasis distantes osciló entre el 46% y el 53% a 3-5 años (43, 57, 60, 64), indicando que el tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación reduce la aparición de las mismas (58, 64). A diferencia del apartado anterior, todos los estudios recuperados fueron de carácter observacional y descriptivo, careciendo por tanto de grupo de comparación, por lo que no es posible determinar si la adición de la RIO mejora o no la eficacia del tratamiento convencional, ni tampoco el impacto correspondiente a la misma, debido a la adición de tratamientos.

Las recurrencias aisladas confinadas en la pelvis son un problema común tras la resección de los tumores de recto localmente avanzados, constituyendo este tipo de pacientes un grupo bastante heterogéneo en cuanto a la carga tumoral y al tratamiento previo recibido, lo cual limita el tratamiento posterior. En el tratamiento de la enfermedad recurrente, el riesgo de una radiación adicional es muy elevado ya que generalmente las recurrencias se presentan en el área previamente irradiada, por lo que la posibilidad de administrar la RIO de forma localizada, pudiendo proteger o desplazar los tejidos normales, se presenta como una ventaja ya que elimina el riesgo normalmente asociado a la RT externa (81). La dosis de RIO suele depender de la cantidad de tumor residual remanente tras la máxima resección (carga tumoral) oscilando entre los 7,5Gy y los 20Gy. Se recomienda que los pacientes previamente irradiados (45-50Gy) reciban una dosis de RIO entre 7,5-10Gy en caso de presentar márgenes de resección negativos pero estrechos (R0), entre 10-12,5Gy en presencia de márgenes de resección microscópicos positivos (R1) y entre 15-20Gy en caso de enfermedad macroscópica residual (R2) o enfermedad irresecable, no recomendándose superar los 20Gy a menos que existan limitaciones para la administración de RT externa, como en el caso de los pacientes previamente irradiados (82). Aunque de forma general los estudios administraron dosis de RIO similares, se observó cierta disparidad con respecto a las recomendaciones de expertos (82, 83) administrando en todas las categorías dosis superiores a las recomendadas (tabla 16). Con dosis similares de RIO y del estado de los bordes de resección, se observaron resultados de eficacia discordantes (57, 60, 61), posiblemente debido a las diferencias en el protocolo de tratamiento. Esto plantea la duda

de si aumentar la dosis de RIO en el estudio que no administró ni RQT en el tratamiento de la enfermedad primaria ni QT (neoadyuvante y adyuvante) en el tratamiento de la recidiva (61) mejoraría los resultados o bien, las diferencias observadas en el control de la enfermedad se deberían a la eficacia del tratamiento radioquimioterápico y no al efecto de la RIO. Pero, al administrar RQT (previa, neoadyuvante y adyuvante) y dosis de RIO algo inferiores (43), se obtienen también los peores resultados de eficacia y similares al anterior (61), lo que podría sugerir un efecto positivo de la RIO. Destacar, que el grupo de investigación noruego, tras más de 10 años evaluando la eficacia y seguridad de la RIO en el tratamiento de pacientes seleccionados con cáncer colorrectal localmente avanzado o recurrente, a finales de la década de los 90 abandona esta práctica por no identificar ningún tipo de beneficio (84).

Tabla 16: Dosis de RIO administrada en los estudios en función del margen de resección y resultados de eficacia a 5 años

Autor	N (N _{RIO})	Margen de resección (%)	Dosis RIO μ, rango (Gy)	Dosis en R0 (Gy)	Dosis en R1 (Gy)	Dosis en R2 (Gy)	CL 5 años (%)	R 5 años (%)
Haddock 2011	607 (605)	R0: 37 R1: 37 R2: 26	--- 7,5-30	12,5	15	20	68	42
Dresen * 2008	147 (136)	R0: 57 R1: 23 R2: 20	--- 10-17,5	10	12,5	15-17,5	57	43
Wiig 2002	107 (59)	R0: 41 R1: 36 R2: 22	15 ---	15	15	17,5-20	44	30
Roeder 2012	97 (97)	R0: 37 R1: 33 R2: 30	--- 10-20	---	---	---	41	---
Treiber * 2004	65 (65)	R0: 45 R1: 26 R2: 30	12,5 (10-20)	---	---	---	68	29,1
Calvo 2013	60 (60)	R0: 63 R1: 37	12,5 (10-15)	10-12	15	---	44	46,6

*Resultados a 3 años; μ: dosis media; Gy: Gray; R0: resección completa; R1: resección incompleta (microscópicos); R2: resección incompleta (macroscópicos); CL: control local; R: recurrencias

• Márgenes

Al igual que en los tumores localmente avanzados, la presencia de enfermedad tumoral tras la resección quirúrgica tiene gran influencia sobre el control local de la enfermedad, siendo considerado un factor predictivo de control local y de supervivencia (58, 60, 64). El control local a 5 años es entorno al 75%-79% tras la resección completa (R0) que desciende fuertemente a menos del 29% en caso de presentar restos macroscópicos de la enfermedad (R2) (57, 58, 60), y duplicando la resección incompleta (R1)

la tasa de recidivas a 5 años con respecto a la completa (R0) (61). Obtener márgenes de resección completos de las recidivas rectales es algo muy complejo debido a la alteración de los planos anatómicos, a los límites impuestos por el hueso pélvico (45) o a las fibrosis desarrolladas tras la cirugía y la radiación previa (61, 64). Los factores que más influyen en la consecución de una cirugía radical son, el tratamiento neoadyuvante (RT o RQT), la resección anterior previa de la enfermedad primaria en comparación con la resección abdominoperineal y el no presentar dolor en el momento del diagnóstico de la enfermedad recurrente (58, 64).

- Localización

El desarrollo de recurrencias locales dentro del campo radiado con RIO prácticamente no fue descrito por ningún estudio por lo que no ha sido posible evaluar este aspecto en profundidad. En algunos casos se indica una menor proporción de recurrencias dentro del campo radiado con RIO (58, 60, 64), que llegan incluso a reducirse a la mitad (58), aunque también se observaron datos discordantes (85), apuntando peores resultados, tanto locales como centrales especialmente en los pacientes previamente irradiados (57). También se muestra mayor frecuencia de aparición de recidivas en los pacientes con resección incompleta (R1-2) (58, 85) y mejor supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes irradiados en el tratamiento de la enfermedad primaria (58).

- Supervivencia

A diferencia de la enfermedad localmente avanzada, la evidencia disponible en los tumores recurrentes es mucho más escasa y de peor calidad, observándose datos contradictorios. Los estudios incluidos indican que la supervivencia global a 5 años oscila entre el 30% y el 43% (43, 57, 60, 61, 64), encontrando algunos una relación directa y significativa entre la resección radical y la supervivencia global y libre de enfermedad (57, 58, 61, 64), mientras que otros no observan este beneficio (61). La localización presacra de las recidivas se relaciona con peores resultados de supervivencia en comparación con la localización anastomótica (65), pero el impacto de su localización en la supervivencia y su influencia en la radicalidad de la resección sólo fue determinado por un estudio, por lo que no es posible establecer conclusiones al respecto. Entre los factores predictores de supervivencia también se muestran resultados contradictorios ya que algunos consideran la administración previa de RQT como un factor predictivo positivo (58) mientras que otros opinan lo contrario (57), aunque en ambos estudios el protocolo de tratamiento sufrió modificaciones a lo largo de los años, variando no sólo

el tipo de RQT sino también la modalidad de tratamiento intraoperatorio o el tipo de dispositivo utilizado, diferencias que probablemente influyeron en los resultados, lo que reduciría la validez de los mismos.

En resumen, la utilización de la RIO como parte del tratamiento combinado con cirugía y quimiorradiación (neoadyuvante o adyuvante), y el diseño de los estudios de escasa calidad metodológica y sin grupo de comparación, limita seriamente la posibilidad de atribuir los resultados obtenidos exclusivamente al efecto de la RIO. Los resultados de los estudios muestran que su utilización consigue un buen control local de la enfermedad recurrente, especialmente en los pacientes con márgenes de resección negativos (R0), pero su beneficio en la supervivencia no está del todo definido.

5.4 Discusión de la seguridad

Actualmente la radioterapia es uno de los pilares del tratamiento contra el cáncer, utilizándola más del 88% de los pacientes que desarrollan cáncer de recto (5). La aparición de toxicidad radioinducida depende de factores relacionados con la irradiación (dosis total, dosis por fracción, energía utilizada) y del órgano crítico (radiosensibilidad y volumen), siendo frecuente la irradiación de estructuras sanas adyacentes lo que va a repercutir en la calidad de vida del paciente. Al realizar un tratamiento radioterápico en la región abdominal y pélvica podrían desarrollarse efectos adversos en el hígado, tracto gastrointestinal y aparatos urinario o reproductor (86). Sin embargo, los avances en los tratamientos quimiorradioterápicos han modificado el patrón de toxicidad radioinducida, ya que la QT aumenta el efecto de la RT y la toxicidad podría aparecer a dosis menores de lo esperado.

La radioterapia intraoperatoria es una técnica que ha sido concebida para intensificar de forma localizada la dosis de radiación en el volumen o lecho tumoral, reduciendo la dosis que reciben los tejidos sanos adyacentes, al proteger o desplazar éstos del campo de radiación. Los efectos adversos de la RIO, además de ser dosis dependientes y difíciles de diferenciar de la toxicidad relacionada con la enfermedad (70), se ven afectados por otros parámetros como la administración simultánea de tratamientos, el volumen de radiación, la profundidad de las estructuras contenidas en el campo de radiación y de la habilidad de mover o proteger los órganos o estructuras sanas en riesgo (35).

Para valorar los efectos tanto agudos como tardíos, los estudios emplearon diferentes escalas de valoración (criterios CTC o NCI, escala EORTC,

graduación WHO, etc.). Se observó que utilizando la escala RTOG/EORTC se duplica la incidencia de la toxicidad aguda más grave (≥ 3) al compararla con la escala CTC (53, 55); en cambio, con la toxicidad crónica sucede lo contrario (42, 52, 53). La variabilidad de los criterios de valoración utilizados, así como la diferente exhaustividad de las escalas, podrían sobreestimar algunos resultados.

5.4.1 Tumores primarios

A pesar de que los ensayos clínicos que evalúan la adición de un refuerzo de RIO en el tratamiento de los tumores localmente avanzados indican mayor toxicidad en los pacientes tratados con RIO, ésta no aumenta su gravedad, no encontrando diferencias significativas con los controles (47-49). Sin embargo preocupa la aparición de otro tipo de complicaciones tras la utilización de la RIO, como el absceso pélvico, la osteonecrosis parcial del sacro con secuelas dolorosas, el fallo cardíaco o el delirium que no se presentaron en los controles (47). También el mayor número de reintervenciones, de transfusiones y de hemorragias (48, 49) o el mayor tiempo de hospitalización (47, 56), además de un aumento significativo de las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (45).

Aunque los estudios observacionales incluidos no hace mención específica sobre los efectos adversos directamente atribuibles a la RIO, se observan resultados concordantes (51, 87): mayor pérdida de la continencia intestinal (sólida y líquida) y de la vejiga, especialmente entre los pacientes tratados con mayores dosis de radiación (87) y mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas, infecciosas, hemorrágicas o dehiscencias de la anastomosis (51), aunque como en el caso de los ECAs, sin aumentar la gravedad de las mismas y con peores resultados en los pacientes tratados con RIO y/o RT y/o QT que en los tratados únicamente con cirugía, ya que éstos presentan estadios tumorales más avanzados (T3-4) y requieren un tratamiento más intensivo.

En relación a la mortalidad, no se relató ningún fallecimiento a largo plazo atribuido directamente a la RIO, siendo las causas de mortalidad más frecuentes el fallo cardíaco (51), el absceso pélvico o la infección de la incisión (46). A corto plazo, uno de los ECAs tampoco refiere ningún fallecimiento durante el procedimiento quirúrgico o la radioterapia intraoperatoria (47) encontrando resultados discordantes (46, 51, 55, 56).

En la descripción de las complicaciones más frecuentes destaca la infección de la herida quirúrgica, las complicaciones gastrointestinales, la

obstrucción de los uréteres y la neuropatía periférica, sin embargo, gran parte de estas complicaciones pueden deberse a otras intervenciones o a la adición de tratamientos, no pudiendo determinar con exactitud ser secundarias a la RIO.

La infección de la herida quirúrgica o la hernia incisional, son las complicaciones agudas más comunes tras la cirugía colorrectal, aunque la modificación de la cirugía o de la localización anatómica tumoral pueden llegar a reducir las complicaciones relacionadas (22, 88). Sin embargo, uno de los ensayos clínicos no encontró diferencias en términos de toxicidad en función del procedimiento quirúrgico utilizado (resección abdominoperineal o resección anastomótica inferior) (47), ni tampoco entre la cirugía abierta o la laparoscópica (22, 24, 42), por lo que el impacto de la técnica quirúrgica se vería reducido, debiéndose los resultados a otros factores, entre ellos la RIO.

La toxicidad gastrointestinal es uno de los efectos adversos más relevantes de la radiación abdominopélvica, siendo frecuente durante la quimiorradiación la presencia de diarrea y de aumentos de la frecuencia intestinal, proctocolitis y disuria, aunque estos síntomas son transitorios y normalmente desaparecen al cabo de 4-6 semanas de finalizar el tratamiento. Además, hay que tener en cuenta que la QT por sí misma presenta una importante toxicidad a nivel gastrointestinal y su uso simultáneo puede potenciar los efectos agudos gastrointestinales de la radiación (14). Esto podría justificar la elevada incidencia de efectos gastrointestinales mostrada especialmente en los estudios españoles (55, 56).

Dos de las principales estructuras que limitan la dosis de radiación sobre la pelvis son los nervios periféricos y los uréteres (35), encontrando resultados discordantes. En este documento la incidencia de neuropatía periférica alcanzó como máximo el 19%, con una relación directa entre la dosis y la incidencia de complicaciones pélvicas, siendo menores con dosis $\leq 12,5\text{Gy}$ (52). Al exceder la dosis máxima tolerable, el riesgo de toxicidad tardía severa se incrementa a un 35% a 5 años, por lo que se recomienda no superar los 16Gy cuando el campo de radiación incluye una gran extensión de un nervio periférico (35). Sorprendentemente, uno de los ensayos clínicos (48, 49) utilizando dosis de RIO superiores (18-20Gy), no observó que los pacientes irradiados con RIO desarrollasen neuropatía periférica. Esto podría justificarse a que en el protocolo quirúrgico del grupo intervención se preservó completamente el nervio pélvico autonómico, coincidiendo con las observaciones de los expertos europeos que argumentan que el daño quirúrgico producido sobre los nervios autónomos pélvicos es el principal responsable de la disfunción urinaria (14).

Por otra parte, los uréteres son estructuras que se pueden desplazar del campo de radiación, pero una dosis de 12,5Gy puede ser responsable de hasta dos tercios de las complicaciones (35), dependiendo la aparición de fibrosis o estenosis de la longitud del uréter irradiado y de la manipulación quirúrgica (86). Uno de los ECAs no indica ninguna complicación en los uréteres tras la utilización de dosis de RIO superiores a 12,5Gy (48, 49), al igual que Pacelli (46) pero, al igual que en el caso anterior, se encontraron resultados discordantes (42, 52, 53). El estudio de Miller (89), aunque no está incluido en este trabajo, trata de cuantificar el riesgo de obstrucción uretral tras la administración de RIO en pacientes con tumores pélvicos y abdominales localmente avanzados o recurrentes e inicialmente irresecables. Sus resultados indican que, a pesar de que el riesgo de obstrucción uretral en los pacientes que no reciben RIO es elevado, éste casi se triplica con la RIO, encontrando además una relación directa con la dosis y una relación inversa entre la dosis y el tiempo de aparición de las mismas. La existencia de una relación directa entre la dosis de RIO y la frecuencia de complicaciones pélvicas (estenosis u obstrucción uretral y neuropatía periférica) también fue confirmada por otros autores (22, 52, 87). Las diferencias encontradas pueden deberse a la existencia de un riesgo subyacente de daño ureteral por otras causas, como la diferente habilidad de los cirujanos en el desplazamiento o protección de las estructuras sensibles, a la adición de tratamientos (RIO+RT) que superan las dosis máximas tolerables, a la progresión del tumor o a la formación de abscesos, entre otros, por lo que parte de los resultados obtenidos con la RIO podrían estar sobreestimados.

Finalmente comentar que el efecto de la RIO sobre la calidad de vida no fue evaluado por ningún estudio. Aunque incluido en el apartado de tumores recurrentes y como excepción de los criterios de inclusión, Mannaerts et al. (63) aportan datos de calidad de vida de un reducido número de pacientes con tumores localmente avanzados, entre los que se observa a largo plazo un empeoramiento significativo del estado funcional, social y de la función urogenital y sexual, además de aumentos significativos de la fatiga, de la presencia de dolor perineal al sentarse, de la dificultad para caminar o de la necesidad de ayuda para las actividades de la vida diaria. La actividad sexual disminuyó más de un 35% y tan sólo el 30% retomaron su anterior trabajo. Hay que destacar que en este estudio todos los pacientes fueron sometidos a RT, cirugía y RIO, por lo que los resultados obtenidos no pueden ser atribuidos exclusivamente al efecto de la RIO.

En resumen, la adición de la RIO al tratamiento combinado de los tumores de recto localmente avanzados, no incrementa de forma global la toxicidad del tratamiento convencional, aunque se asocia con otro tipo de

complicaciones no relacionadas con el tratamiento habitual y con un potencial deterioro de la calidad de vida.

5.4.2 Tumores recurrentes

La ausencia de un grupo control en los estudios incluidos limita de forma importante el establecimiento de conclusiones definitivas sobre el impacto de la RIO en la seguridad del procedimiento.

Los resultados de los estudios indican que la utilización de la RIO en pacientes con tumores recurrentes no incrementa de forma significativa la toxicidad del tratamiento inicial del tumor primario. Si bien es cierto que la incidencia de complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (infección, absceso o fístula), de estenosis uretral o de neuropatía periférica es mayor en los pacientes con recurrencias, éstas podrían deberse en parte al efecto de la cirugía, ya que estos pacientes son sometidos a dos intervenciones y por lo tanto la posibilidad de dañar los nervios periféricos y las complicaciones inherentes a una segunda intervención son superiores.

Los pacientes con recurrencias tumorales representan un grupo muy difícil de valorar y en los que sería razonable obtener una morbilidad superior que en los pacientes con enfermedad primaria. Por una parte, el tratamiento utilizado en el caso de los tumores recurrentes suele ser más agresivo que en el caso de la enfermedad primaria, especialmente si ésta se ha diseminado, y por otra parte, la utilización de ciclos completos de radiación en la enfermedad primaria van a ejercer una gran influencia sobre la frecuencia de aparición de complicaciones ya que éstas dependen en gran medida de la dosis total de radiación recibida (38, 86, 90). Se ha observado que los pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante (quimiorradiación) presentan menor número de complicaciones (38), observándose una mayor incidencia entre los pacientes reirradiados (58) y que cerca del 38% de las complicaciones totales se relacionan con la administración de la RIO (57). Estos resultados proceden de estudios de escaso nivel de evidencia por lo que tienen que ser interpretados con precaución.

En cuanto a la calidad de vida se observa un importante alivio del dolor a los 10 días tras la intervención (60), lo que sugeriría un deseable efecto positivo de la RIO que habría que tener en consideración ya que las recurrencias locales se asocian con un considerable dolor. Sin embargo, estos resultados proceden únicamente de un estudio de escaso tamaño muestral y sin grupo de comparación, lo que reduce la validez de los mismos. El único estudio incluido en este trabajo que valora específicamente la influencia del

tratamiento en la calidad de vida de los pacientes, al comparar de forma aislada la morbilidad en pacientes con tumores primarios localmente avanzados y recurrentes, indica que los pacientes con recurrencias presentan mayor deterioro del estado funcional, social, urogenital y sexual, tanto a corto como a largo plazo (62, 63), aunque como en el caso anterior es preciso tener en cuenta que es un único estudio de escaso tamaño muestral y de nivel de evidencia bajo.

5.5 Consideraciones de la técnica

A pesar de que la evidencia científica disponible es de escasa calidad, y a que la mayoría de los datos proceden de estudios de tipo observacional y descriptivo, la radioterapia intraoperatoria es un procedimiento que se utiliza desde principios de la década de los años 60, existiendo numerosos centros hospitalarios en todo el mundo con un programa activo de RIO. En base a los resultados favorables de numerosas experiencias observacionales, recomendaciones de expertos como el *American Collegiate of Radiology* (70), aseguradoras estadounidenses como BlueCross, BlueShield, Aetna, Anthem o Health Net y guías de práctica clínica como la del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* o la *ESMO* (79) consideran su utilización en determinados casos.

En España, la radioterapia intraoperatoria se utiliza actualmente en al menos 10 centros hospitalarios en el tratamiento de diversos tumores: Clínica Universitaria de Navarra (1984), Instituto Oncológico de Guipúzcoa (1986), Hospital San Francisco de Asís (1991), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (1995), Hospital Ruber Internacional (1997), Clínica La Luz (2004), Hospital Ramón y Cajal (2004), Clínica MD Anderson (2006) de Madrid, Hospital San Jaime de Torrevieja (2005) y Hospital Provincial de Castellón (2008). Técnicamente, en la mayoría se utilizan los aceleradores lineales fijos que requieren el transporte del paciente anestesiado para la administración del tratamiento, siendo el Hospital de San Jaime uno de los primeros en incorporar aceleradores portátiles. Los centros con mayor actividad asistencial superan los 700 procedimientos y realizan en torno a 2-3 tratamientos programados semanales. Recientemente, el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, el Hospital Virgen de la Candelaria de Santa Cruz de Tenerife y el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander han implantado un programa de RIO.

La RIO se utiliza en el tratamiento de tumores considerados irresecables o resecables pero con márgenes de resección positivos, en combinación

con radioterapia externa y tratamiento adyuvante en tumores con alto riesgo de recidiva local. La selección de la dosis y de la energía de los electrones depende generalmente de la cantidad de tumor residual tras la máxima resección. Es una modalidad de tratamiento diseñada para combinar la cirugía y la radioterapia con el objetivo de incrementar el control local de la enfermedad. Entre los criterios de selección para la RIO se encuentran (69):

- Baja tasa de control local alcanzable solo con cirugía.
- Ausencia de contraindicaciones médicas para una amplia resección del tumor.
- Cuando la dosis de radioterapia externa necesaria para alcanzar un adecuado control local excede la tolerancia de los tejidos normales.
- Sin evidencia de metástasis distante.

La RIO es una técnica, que requiere un sistema organizativo complejo diseñado específicamente para coordinar este tratamiento y que precisa de la colaboración de un equipo multidisciplinar (cirujanos, oncólogos, patólogos, oncólogos radioterápicos, radiofísicos, anestesistas, personal de enfermería, psicólogos y fisioterapeutas) (37). La experiencia de cirujanos y radiooncólogos es esencial en la toma de decisiones durante el procedimiento quirúrgico: delimitación y aproximación del campo de radiación, desplazamiento de órganos, prescripción de la dosis, etc. Además, la RIO puede ofrecer al cirujano un respaldo sobre el procedimiento quirúrgico, ya que incluso cuando el tumor no puede ser completamente eliminado, la posibilidad de definir de forma precisa los límites del tumor y/o las áreas de mayor riesgo de diseminación durante la intervención mejora los resultados clínicos. El equipo de anestesia es crítico y debe participar estrechamente en todas las etapas ya que, generalmente, el paciente anestesiado sometido al proceso quirúrgico es trasladado a la sala de radioterapia en la que, la anestesia debe continuar de forma segura mientras el personal está alejado del paciente durante la radiación de los tejidos (69).

Los pilares de un programa de RIO son la cirugía avanzada con criterio multidisciplinar, la disponibilidad de soporte anestésico intensivo y el control de calidad en radiofísica. También es necesario un trabajo dosimétrico de los especialistas en radiofísica y el establecimiento de protocolos escritos de actuación y responsabilidades de todos los profesionales implicados (físicos, técnicos en radioterapia, enfermería o médicos especialistas).

Dependiendo del equipo de radiación utilizado, existen dos posibilidades de aplicación: utilizar las salas blindadas o búnquer del acelerador lineal (equipos fijos de emisión de haces de electrones), que requieren el traslado del paciente anestesiado desde el quirófano hasta la sala y su regreso tras la irradiación, o más recientemente, gracias al desarrollo de aceleradores lineales portátiles (Intrabeam, Novac-7, Mobetron, etc.), aplicarla en el propio quirófano evitando la movilización del paciente, con lo que se gana en seguridad y se facilita la administración del tratamiento. También existe la posibilidad de utilizar equipos de rayos-X de baja energía u otros dispositivos que contengan una fuente radioactiva de alta actividad de irradiación intracavitaria.

Al utilizar los aceleradores fijos adaptados para la RIO, el paciente anestesiado debe ser trasladado por el personal de quirófano a la sala del acelerador lineal. Es un procedimiento técnicamente complejo y relativamente ineficiente, ya que durante un tiempo considerable el acelerador no está disponible para otros usos debido a la preparación de la sala y la espera del paciente, lo que incrementa el coste de la instalación. Además, a largo plazo no resulta una opción coste-efectiva cuando se añaden los costes del dispositivo de radioterapia y de la protección radiológica (69, 91). Aunque ésta es la modalidad más compleja en cuanto a infraestructura y que está expuesta a mayores riesgos, ya que durante el transporte del paciente pueden desarrollarse complicaciones que comprometan la planificación del procedimiento (56), en el caso de la enfermedad colorrectal fue la modalidad más utilizada, especialmente en los estudios españoles.

Con los equipos compactos y portátiles, la aplicación del tratamiento se realiza dentro de los quirófanos ya existentes y hace que la logística necesaria para implantar un programa de RIO sea más sencilla. Las unidades portátiles están diseñadas para su uso en quirófanos sin blindaje adicional, pero los límites de exposición radiológica, los controles de calidad diarios y el tiempo necesario de preparación del dispositivo restringen su uso a un número reducido de pacientes por semana. Mills et al. calcularon la carga máxima de trabajo para un quirófano convencional utilizando un dispositivo portátil (Mobetron®), e indicaron que es posible tratar un máximo de 4 pacientes por semana, por lo que si se prevé tratar un mayor número sería necesario utilizar más de un quirófano (91).

Para implantar un programa de RIO se requieren una amplia inversión, una cuidadosa planificación del proceso y el desarrollo de un protocolo detallado en el que se especifiquen (34, 41, 91):

- Criterios de aplicación de la RIO: condiciones de los quirófanos, duración del procedimiento quirúrgico, exposición del área, colocación del colimador, movilización de estructuras fuera del campo irradiado, criterios de selección del tamaño del aplicador, ángulo de bisel, planificación de la distribución y dosis total, procedimiento de protección radiológica (personal o zonas anexas en caso de utilizar quirófanos sin protección adicional), selección de instalaciones de almacenamiento y dosimetría y plan de contingencias.
- Criterios de selección de pacientes: deben basarse, entre otros, en la resecabilidad quirúrgica, en la probabilidad de presencia de enfermedad residual, en las condiciones anatómicas postquirúrgicas para ejecutar la RIO y en estudios dosimétricos para determinar con mayor precisión la localización del tumor.
- Programa de seguimiento de los pacientes intervenidos, conforme a los patrones de progresión de la enfermedad, con especial atención al área irradiada con RIO.
- Definición de la documentación específica del procedimiento, preparación del personal, selección de quirófanos y de instalaciones de almacenamiento y de dosimetría y desarrollo de un plan de mantenimiento y de contingencias.
- Periodo de formación previo en centros con experiencia para profundizar en el procedimiento de trabajo, infraestructura, equipación y coordinación del equipo multidisciplinar.

6 Conclusiones

1. La radioterapia intraoperatoria es una técnica concebida como refuerzo del tratamiento convencional, que intensifica de forma localizada la dosis de radiación en el volumen o lecho tumoral, reduciendo la dosis que reciben los tejidos sanos adyacentes por desplazamiento o protección de los mismos del campo de radiación.
2. Excepto dos ensayos clínicos de pequeño tamaño, el resto de los estudios disponibles sobre RIO son de baja calidad metodológica, caracterizándose por la ausencia de grupo de comparación. La complejidad de la intervención, su concomitancia con otras intervenciones y diversas limitaciones metodológicas impiden la determinación de la magnitud de su efecto y limitan seriamente la extracción de conclusiones sobre su efectividad y seguridad. La evidencia es mucho más escasa para tumores recurrentes.
3. La radioterapia intraoperatoria se utiliza en combinación con radiación externa (con y sin 5-FU) y con la resección quirúrgica cuando existe enfermedad residual, márgenes de resección positivos, adherencias tumorales o recurrencias de cáncer. Generalmente no se administra si en el momento de la cirugía hay ausencia de adherencias tumorales y un adecuado margen radial (>1cm). Tampoco se administra en presencia de metástasis o de recurrencias fuera de la pelvis, en tumores multifocales, en caso de infiltración del plexo neural o si hay irresecabilidad quirúrgica.
4. De los candidatos al procedimiento, reciben RIO el 77% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada y el 83% de los que presentan enfermedad recurrente. Entre los motivos de cancelación del procedimiento se indican la observación intraoperatoria de aneurisma de aorta, que no permite el posicionamiento del aplicador, la extensión a la vejiga, la presencia de metástasis hepáticas, la hemorragia masiva durante la intervención, que impide visualizar el campo de administración, la inexistencia de área de riesgo tras la resección, la sospecha de elevada morbilidad, la diseminación extrapélvica, la irresecabilidad del tumor o amplias adhesiones imposibles de resecar, la inestabilidad anestésica del paciente o el haber recibido RIO anteriormente como parte del tratamiento primario en el caso de la enfermedad recurrente.

5. Los resultados de la RIO y la dosis recomendada dependen de si los márgenes de resección son negativos o de si hay enfermedad microscópica o macroscópica, aunque la RIO no es capaz de compensar una cirugía subóptima. Tanto en los tumores localmente avanzados como en los recurrentes, la dosis de RIO depende del resultado de los bordes de resección, incrementando la dosis en función de la presencia de enfermedad residual ($R0 < R1 < R2$), además de la irradiación previa y de la posibilidad de administrar radioterapia externa en el caso de enfermedad recurrente.
6. Algunas guías de práctica clínica consideran la posibilidad de administrar RIO en el cáncer de recto en caso de presentar márgenes muy próximos o positivos y como refuerzo adicional de radiación, especialmente en tumores T4 o recurrentes. Si la RIO no está disponible, se debe considerar la administración de 10-20Gy de radioterapia externa y/o braquiterapia en un volumen limitado poco después de la cirugía y antes de la quimioterapia adyuvante. En el tratamiento de las recidivas locales y en pacientes previamente irradiados, se debe considerar la posibilidad de proporcionar radioterapia adicional, utilizando RIO o diferentes técnicas de braquiterapia.
7. En pacientes con tumores localmente avanzados con alto riesgo de fracaso local, la asociación de RIO al tratamiento combinado alcanza resultados similares a los del tratamiento convencional, pero no supone ningún incremento en términos de efectividad (control local). Se ha observado un descenso de la incidencia de las recidivas locales dentro del área irradiada con RIO de hasta un 50%, comparado con las producidas en el área irradiada con RT externa.
8. Se han observado ligeros beneficios en la evolución de los pacientes con enfermedad recurrente en términos de control local tras la adición de RIO al tratamiento combinado con RQT y cirugía, y una menor incidencia de recidivas en el área tratada con RIO, siendo más frecuente su aparición en pacientes previamente tratados con RT externa y en la resección incompleta. Sin embargo, la utilización de RIO como parte del tratamiento combinado con cirugía y quimiorradiación (pre- o post-), y la ausencia de grupo de comparación en todos los estudios incluidos, limita seriamente la posibilidad de atribuir los resultados exclusivamente al efecto de la RIO, siendo preciso el desarrollo de mayor número de estudios de calidad.

9. Una consideración clave en la evaluación de la RIO es el examen minucioso del espécimen resecado que incluya todos sus márgenes y el examen del margen de resección basal, obteniendo mayor beneficio los pacientes sometidos a resección incompleta. La obtención de márgenes de resección negativos y libres de enfermedad se considera uno de los factores pronósticos más relevantes e independientes de control local y de supervivencia, tanto en la enfermedad localmente avanzada como en la recurrente. La presencia de residuos micro o macroscópicos de la enfermedad reducen considerablemente los resultados oncológicos, encontrando una relación directa entre el estado de los márgenes de resección y el control local y la supervivencia de la enfermedad.
10. En términos de supervivencia, los ensayos clínicos tampoco indican ningún incremento significativo respecto a los controles, ni tampoco diferencias con los datos de los registros internacionales, por lo que no se considera que la RIO ejerza un claro beneficio sobre la supervivencia global de la enfermedad localmente avanzada. Factores como el grado de afectación de los ganglios linfáticos, la ausencia del tratamiento neoadyuvante, la falta de regresión del estadio tumoral, la edad o el sexo, se consideran indicadores de la supervivencia, destacando el margen circunferencial positivo en la evaluación patológica final como el factor predictor de peor pronóstico más relevante. En la enfermedad recurrente, el beneficio de la RIO en la supervivencia tampoco está claramente definido.
11. Los efectos adversos de la RIO, además de ser dosis dependientes y difíciles de diferenciar de la toxicidad relacionada con la enfermedad, están relacionados con otros parámetros como la administración simultánea de tratamientos, el volumen de radiación, la profundidad de las estructuras contenidas en el campo de radiación y de la habilidad quirúrgica de mover o proteger las estructuras sanas en riesgo.
12. En términos de seguridad se considera que la RIO produce una aceptable toxicidad que no incrementa significativamente las complicaciones del tratamiento convencional ni la gravedad de las mismas. A corto plazo, las complicaciones más frecuentes son de tipo gastrointestinal, infecciones en el acceso quirúrgico y pequeñas obstrucciones intestinales, con una morbilidad superior al 30%. A largo plazo, las complicaciones más relevantes y frecuentes son la neuropatía periférica y la estenosis de los uréteres, presentando globalmente una morbilidad superior al 20%. La utilización de dosis de RIO $\leq 12,5\text{Gy}$ se asocian con menor frecuencia de aparición de complicaciones pélvicas (neuropatía

periférica y estenosis de los uréteres) y de incontinencia intestinal, por lo que se considera la existencia de una relación dosis dependiente.

13. El tratamiento con RIO se asocia con una mayor prolongación de la estancia hospitalaria, con un volumen de hemorragias superior y con un mayor número de reintervenciones y de transfusiones.
14. La modalidad de tratamiento más frecuentemente utilizada es el transporte del paciente a la sala de radioterapia y el empleo de un acelerador convencional de dedicación no exclusiva. Ésta es la opción que requiere menor inversión pero está sujeta a mayores riesgos y es la más compleja en cuanto a infraestructura.
15. Hay limitaciones de la calidad de vida de los pacientes en relación al estado funcional, social, urogenital y sexual, ligeramente superiores en los pacientes con tumores recurrentes, y un importante alivio del dolor a los pocos días de la intervención en estos últimos. Sin embargo estos resultados proceden de un sólo estudio por lo que es necesario mayor número de investigaciones que los confirmen.
16. Por último, los resultados de los estudios incluidos indican que la asociación de la RIO al tratamiento combinado de los pacientes con tumores colorrectales localmente avanzados no mejora significativamente la eficacia y la seguridad del tratamiento habitual y, en el caso de los tumores recurrentes, la evidencia disponible no aclara la incertidumbre existente, recomendándose investigar el papel de la RIO como refuerzo del tratamiento combinado en pacientes con tumores recidivantes previamente irradiados.

7 Bibliografía

1. Hamilton SR, Aaltonen LA, Eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000.
2. Cáncer colorrectal [Sede Web]: American Cancer Society; 2012 [citado 01 jul 2013]. Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002290-pdf.pdf>
3. Cáncer de Colon y Recto [Sede web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2013 [citado 01 jul 2013]. Cáncer de colon y recto - ¿Qué son? Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto?start=1>
4. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Geneva: WOS; 2010 [citado 01 jun 2013]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
5. Boyle P, Levin B, Eds. World Cancer Report 2008 [Monografía en internet]. Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2008 [citado 01 jun 2013]. Disponible en: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
6. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results [Sede web]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2012 [citado 01 jul 2013]. SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013 [Monografía en internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2013 [citado 01 jun 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>
8. International Agency for Research on Cancer. EUCAN: Cancer of the large bowel [Sede web]. Lyon: IARC; [citado 01 jul 2013]. Estimated incidence, mortality & prevalence in men, 2012. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=10>

9. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque M, et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol.* 2010;21:76-82.
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, J.W.W. C, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
11. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009 [citado 01 jul 2013]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf
12. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Country Profiles. Seattle (WA): IHME; 2013 [citado 01 jul 2013]. GBD PROFILE: SPAIN [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/country-profiles#s>
13. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larranaga N, Capocaccia RM, C, for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010;21 (Sup. 3):30-6.
14. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol.* 2009;92(2):148-63.
15. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy.* 2013;45:51-9.
16. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Cáncer en cifras. Mortalidad por Cáncer y otras causas en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2011 [citado 01 jul 2013]. Disponible en: <http://193.146.50.130/mapserver/maps.php>
17. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Instituto de Salud Carlos III: Servicios Científico Técnicos. Madrid: ISCIII; [citado 01 jul 2013]. Epidemiología Ambiental y Cáncer: Mortalidad de cáncer en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios->

cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml

18. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
19. Instituto Nacional de Estadística. Salud: defunciones según la causa de muerte. Madrid: INE; 2012 [citado 01 jul 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0Defunciones>
20. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [citado 01 jul 2013]. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?section=6&page=sect_06_table.12.html
21. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45:931-91.
22. van de Velde C, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh J-W, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. Eur J Cancer. 2013.
23. Association of European Cancer Leagues (ECL). European Code Against Cancer (third version). Brussels; 2010 [citado 11 nov 2013]. Disponible en: <http://www.cancercode.eu/>
24. Diagnosis and management of colorectal cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: SIGN; 2011. Informe N°.: SIGN 126.
25. EuropaColon. Prevention and screening [Internet]. Salisbury: EuropaColon; [citado 5 sept 2013]. Disponible en: <http://www.europacoln.com/preventionandscreening.php?Action=Preventionandscreening>
26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for treatment of cancer by site [Internet]. Fort Washington (PA): NCCN; 2013 [citado 01 jul 2013]. Colon cancer v. 3.2013; [aprox. 3 pantallas].

Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

27. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Luxembourg: International Agency for Research on Cancer; 2010.
28. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(5):v70-v7.
29. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Situación de los programas de cribado de cáncer colorrectal en España. Año 2012; 2012 [citado 25 nov 2013]. Disponible en: <http://www.programascancerdemama.org/index.php/cancer-colorrectal/red-de-programas-de-cribado-espanoles/situacion>
30. Meredith KL, Hoffe SE, Shibata D. The Multidisciplinary Management of Rectal Cancer. *Surg Clin N Am*. 2009;89(1):177-215.
31. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Colon and Rectum Staging Schema. Chicago (IL): AJCC; 2011 [citado 01 jul 2013]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/colon8.5x11.pdf>
32. National Cancer Institute. Colon and Rectal Cancer. Bethesda: National Cancer Institute; 2013 [citado 09 sept 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal>
33. De Castro P, Salinetti S. Guidelines for quality assurance in intra-operative radiation therapy. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. Informe N°.: ISTISAN 03/1 EN.
34. SEOR. Libro blanco Seor XXI: Análisis de la situación, necesidades y recursos de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. SEOR; 2010.
35. Calvo FA, González-Domingo M, Usyckin S. Intraoperative Radiation. 2013. En: *Encyclopedia of Radiation* [Internet]. Berlin: Springer-Verlag, [citado 10 jun 2013]. Disponible en: http://rd.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-540-85516-3_41/fulltext.html#CR004133.

36. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(8):971-7.
37. Calvo F, Meirino R, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy - First part: rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(2):106-15.
38. Treiber M, Oertel S, Weitz J, Krempien R, Bischof M, Wannenmacher M, et al. Intraoperative radiotherapy for rectal carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2005;165:238-44.
39. Orecchia R, Jereczek-Fossa BA, Ciocca M, Vavassori A, Cambria R, Cattani F, et al. Intraoperative radiotherapy for locally advanced prostate cancer: treatment technique and ultrasound-based analysis of dose distribution. *Anticancer Res.* 2007;27(5B):3471-6.
40. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(2):76-83.
41. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Radioterapia intraoperatoria. Madrid: AETS, Instituto de Salud Carlos III; 1999. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N°.: 22.
42. Calvo FA, Sole CV, Serrano J, Rodriguez M, Marcos F, Munoz-Calero A, et al. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(11):1825-33.
43. Calvo F, Sole C, Alvarez de la Sierra P, Gómez-Espí M, Blanco J, Lozano M, et al. Prognostic impact of external beam radiation therapy in patients treated with and without extended surgery and intraoperative electrons for locally recurrent rectal cancer: 16-year experience in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(5):892-900.
44. Skandarajah AR, Lynch AC, Mackay JR, Ngan S, Heriot AG. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(3):735-44.
45. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol.* 2012;22:22-35.

46. Pacelli F, Sanchez AM, Covino M, Tortorelli AP, Bossola M, Valentini V, et al. Improved outcomes for rectal cancer in the era of preoperative chemoradiation and tailored mesorectal excision: a series of 338 consecutive cases. *Am Surg*. 2013;79(2):151-61.
47. Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pelissier S, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: Results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol*. 2011;98(3):298-303.
48. Masaki T, Takayama M, Matsuoka H, Abe N, Ueki H, Sugiyama M, et al. Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(2):173-80.
49. Masaki T, Matsuoka H, Kobayashi T, Abe N, Takayama M, Tonari A, et al. Quality assurance of pelvic autonomic nerve-preserving surgery for advanced lower rectal cancer-Preliminary results of a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(6):607-13.
50. Kusters M, Valentini V, Calvo FA, Krempien R, Nieuwenhuijzen GA, Martijn H, et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1279-84.
51. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Fukasawa M, Saguchi T, Yasuda S, et al. Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(7):750-8.
52. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg*. 2008;248(4):592-8.
53. Roeder F, Treiber M, Oertel S, Dinkel J, Timke C, Funk A, et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1381-8.
54. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Roebel M, Weitz J, Hensley FW, et al. Long-term results of intraoperative presacral electron boost

radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(4):1143-51.

55. Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J, Garcia-Sabrido JL, Gomez-Espi M, Del Valle E, et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1122-8.
56. Calvo FA, Gomez-Espi M, Diaz-Gonzalez JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):201-6.
57. Haddock MG, Miller RC, Nelson H, Pemberton JH, Dozois EJ, Alberts SR, et al. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):143-50.
58. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Gooszen AW, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1937-47.
59. Kusters M, Dresen RC, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, van de Velde CJH, van den Berg HA, et al. Radicality of Resection and Survival After Multimodality Treatment is Influenced by Subsite of Locally Recurrent Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1444-9.
60. Treiber M, Lehnert T, Oertel S, Krempien R, Bischof M, Buechler M, et al. Intraoperative radiotherapy--special focus: recurrent rectal carcinoma. *Front Radiat Ther Oncol.* 2004;38:52-6.
61. Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, Olsen DR, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):207-13.
62. Mannaerts GH, Schijven MP, Hendrikx A, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T. Urologic and sexual morbidity following multimodality

treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(3):265-72.

63. Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Effects on functional outcome after IORT-containing multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(4):1082-8.
64. Roeder F, Goetz JM, Habl G, Bischof M, Krempien R, Buechler MW, et al. Intraoperative Electron Radiation Therapy (IOERT) in the management of locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:592.
65. Kusters M, Holman FA, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Gooszen AW, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):221-5.
66. Schmoll HJ, Cutsem EV, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23:2479-516.
67. Diaz-Gonzalez JA, Aristu J, Martinez Monge R, Martín Algarra S, Calvo F. Radioterapia en cáncer de recto localmente avanzado: situación actual y desarrollo terapéutico. *Rev Med Univ Navarra.* 2003;47(1):56-63.
68. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(2):177-85.
69. Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, Morganti AG, De Giorgi U, Fiorentini G. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(2):180-5.
70. Konski AA, Such WW, Blackstock AW, Herman JM, Hong TS, Poggi MM, et al. ACR Appropriateness Criteria recurrent rectal cancer. Reston (VA): American College of Radiology; 2011.
71. Valentini V, Gambacorta MA, Barba MC, Meldolesi E. Evidence and research perspectives for surgeons in the European Rectal Cancer

Consensus Conference (EURECA-C2). *Acta Chir Iugosl.* 2010;57(3):9-16.

72. Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Skibber JM. Multidisciplinary Approach to Recurrent/Unresectable Rectal Cancer: How to Prepare for the Extent of Resection. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19(4):847-59.
73. Russell MC, You YN, Hu CY, Cormier JN, Feig BW, Skibber JM, et al. A novel risk-adjusted nomogram pro rectal cancer surgery outcomes. *JAMA Surg.* 2013;148(8):769-77.
74. Valentini V, Coco C, Rizzo G, Manno A, Crucitti A, Mattana C, et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery.* 2009;145(5):486-94.
75. Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, Olsen DR, Giercksky KE. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer. a need for randomised studies. *Eur J Cancer.* 2000;36(7):868-74.
76. Arvold ND, Hong TS, Willet CG, Shellito PC, Haddock MG, Rutten H, et al. Primary Colorectal Cancer. En: Leonard L. Gunderson, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA, editors. *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results.* 2th ed. New York: Human Press; 2011. p. 297-322.
77. Moesinger RC. Diagnosis and emerging therapies in the treatment of colorectal cancer. *Adv Stud Med.* 2006;6(1):30-9.
78. European Comission. Eurostat: Statistics: Eurostat; [citado 09 sept 2013]. Public health: main tables [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_health/main_tables
79. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(suplement 5):v82-v6.
80. Krenkli M, FA C, Sedlmayer F, CV S, Fastner G, Alessandro M, et al. Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Analysis of the ISORT-Europe database. *Strahlenther Onkol.* 2013;189:729-37.

81. Yeung JM, Ngan S, Lynch C, Heriot AG. Intraoperative radiotherapy and colorectal cancer. *Minerva Chir.* 2010;65(2):161-71.
82. Gunderson LL, Calvo FA, Willett CG, Harrison LB. Rational and Historical Perspective of Intraoperative Irradiation. En: Leonard L. Gunderson, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA, editors. *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results.* 2th ed. New York: Human Press; 2011. p. 3-26.
83. Gunderson LL, Ashman JB, Haddock MG, Petersen IA, Moss A, Heppell J, et al. Integration of Radiation Oncology with Surgery as Combined-Modality Treatment. En: Willett CG, editor. *Practical Radiation Oncology for Surgeons.* Durham: Duke University Medical Center; 2013.
84. Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for local recurrence of rectal and rectosigmoid cancer. Prognostic factors with regard to survival and further local recurrence. *Colorectal Dis.* 2008;10(1):48-57.
85. Williams CP, Reynolds HL, Delaney CP, Champagne B, Obias V, Joh YG, et al. Clinical results of intraoperative radiation therapy for patients with locally recurrent and advanced tumors having colorectal involvement. *Am J Surg.* 2008;195(3):405-9.
86. Samper PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología.* 2005;28(2):35-41.
87. Kienle P, Abend F, Dueck M, Abel U, Treiber M, Riedl S. Influence of intraoperative and postoperative radiotherapy on functional outcome in patients undergoing standard and deep anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(5):557-67.
88. Drosdeck J, Harzman A, Suza A, Arnold M, Abdel-Rasoul M, Husain S. Multivariate analysis of risk factors for surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2013;27(12):4574-80.
89. Miller RC, Haddock MG, Petersen IA, Gunderson LL, Furth AF. Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):792-8.

90. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(4):993-1013, ix.
91. Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, Ezzell GA, Faddegon BA, Hensley FW, et al. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM radiation therapy committee task group no. 72. *Med Phys*. 2006;33(5):1476-89.

Anexos

Anexo A. Clasificación TNM para el cáncer colorrectal según la American Joint Committee on Cancer y la International Union Against Cancer

Las definiciones para la clasificación del tumor primario (T) son las mismas que para la clasificación clínica y patológica. Si la medición se hace mediante examen físico, se utilizarán los ítems principales (T1, T2 o T3). Si se realiza una medición mamográfica o patológica se pueden utilizar las subcategorías T1.

Tumor Primario (T)	Tx: tumor primario no puede ser evaluado	
	T0: no evidencia de tumor primario	
	Tis: adenocarcinoma in situ (intraepitelial o invasión de la lámina propia)	
	T1: el tumor invade la submucosa	
	T2: el tumor invade la lámina muscular propia	
	T3: el tumor atraviesa la lámina muscular propia e invade los tejidos pericorrecetales	
	T4a: el tumor invade la superficie del peritoneo visceral	
	T4b: el tumor invade directamente otros órganos o estructuras o se ha adherido a ellos	
Ganglios Linfáticos Regionales (N)	Nx: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
	N0: no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales	
	N1: metástasis de 1-3 ganglios linfáticos regionales	N1a: metástasis en 1 ganglio regional
		N1b: metástasis en 2-3 ganglios regionales
		N1c: depósitos en la subserosa, mesenterio o tejido pericólico o perirrectal sin metástasis regional
	N2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales	N2a: metástasis en 4-6 ganglios regionales
		N2b: metástasis en 7 o más ganglios regionales
Metástasis (M)	M0: no hay metástasis distantes	
	M1: metástasis distante	M1a: metástasis confinada en un órgano
		M1b: metástasis en más de un órgano o en el peritoneo

Fuente: American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual seventh edition: colon and rectum cancer staging.

Anexo B. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en junio de 2013 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Biblioteca Cochrane Plus y Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination.

En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment), que contienen informes de evaluación, DARE (que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (con documentos de evaluación económica).

Cochrane Library plus

#1. COLORECTAL NEOPLASMS término simple (MeSH) OR ((colorectal or colon or rect*) AND (neoplas* or cancer* or tumor* or carcinom*))
#2. (intraoperative and radiation and therapy)
#3. (intraoperative and radiotherapy)
#4. ioebrt
#5. iort
#6. loert
#7. (#2 or #3 or #4 or #5 or #6)
#8. #1 AND #7
Límites: 2000-actualidad

CRD Database (HTA, DARE)

#1. intraoperative AND radiation AND therapy
#2. intraoperative AND radiotherapy
#3. iort
#4. #1 OR #2 OR #3
#5. colorectal OR colon OR rect*
#6. #4 AND #5

Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso

Clinicaltrials.gov

#1. "Colorectal Neoplasms" Recruiting radiotherapy
#2. "Colorectal Neoplasms" Completed radiotherapy
#3. "rectal neoplasms" Recruiting radiotherapy
#4. "rectal neoplasms" Completed radiotherapy
#5. "rectal neoplasms" Recruiting intraoperative radiotherapy
#6. "rectal neoplasms" Completed intraoperative radiotherapy
#7. "colorectal neoplasms" Recruiting intraoperative radiotherapy
#8. "colorectal neoplasms" Completed intraoperative radiotherapy

Current controlled trials

#1. "Colorectal neoplasms" AND radiotherapy
#2. "Colorectal neoplasms" AND radiation therapy
#3. "Colorectal neoplasms" AND intraoperative radiotherapy

ICTRP

#1. Radiotherapy intraoperative AND colorectal
#2. intraoperative radiation therapy AND colorectal
#3. IORT AND colorectal

Bases de datos generales

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline, Embase e ISI WoK, ha sido la misma, y que presentamos a continuación.

MEDLINE (Pubmed)

#1. "Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR ((colorectal*[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]) AND D (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))
#2. (intraoperative[TIAB] AND radiation[TIAB] AND therap*[TIAB]) OR IORT[TIAB] OR IOERT[TIAB] OR IOEBRT[TIAB] OR (intraoperative[TIAB] AND radiotherap*[TIAB]) OR (radiation[TIAB]Therapy[TIAB])
#3. #1 AND #2
Límites: 2000-actualidad; Humans; English, Italian, French, Spanish, Portuguese
Exclusión de artículos de opinión, editoriales, cartas, etc.

EMBASE (Ovid)

#1. Colorectal Tumor/ AND (colorectal* or colon or rectal).mp. and (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinom*).ti,ab.
#2. Intraoperative Radiotherapy/ OR iort.ti. OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative radiotherap*) OR intraoperative radiation therapy
#3. #1 AND #2
Límites: 2000- actualidad.
Inglés, Francés, Italiano, Castellano, Portugués
Exclusión de artículos de opinión, editoriales, cartas, etc.

ISI Web of Knowledge

#1.Topic=(colon OR colorectal OR rectal OR recto) OR Title=(colon OR colorectal OR rectal OR recto)
#2.Topic=(neoplas* OR cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*) OR Title=(neoplas* OR cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)
#3. #1 AND #2
#4.Topic=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap*) OR "intraoperative radiation therapy") OR Title=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap*) OR "intraoperative radiation therapy")
#5. #3 AND #4
Limits: 2000-English, Spanish, French, Portuguese, Italian
Exclusión de artículos de opinión

Bases de datos españolas

CSIC-IME (Indice Medico Español)

#1.JUNT="cancer colon", Autores="cancer colon", Revista="cancer colon", TC="cancer colon", SS="cancer colon", CG="cancer colon"
#2.JUNT="cancer rect*", Autores="cancer rect*", Revista="cancer rect*", TC="cancer rect*", SS="cancer rect*", CG="cancer rect"
#3.JUNT="cancer colorectal", Autores="cancer colorectal", Revista="cancer colorectal", TC="cancer colorectal", SS="cancer colorectal", CG="cancer colorectal"
#4. #1 OR #2 OR #3
#5.JUNT="radioterapia intraoperatoria", Autores="radioterapia intraoperatoria", Revista="radioterapia intraoperatoria", TC="radioterapia intraoperatoria", SS="radioterapia intraoperatoria", CG="radioterapia intraoperatoria"
#6.JUNT="terapia radiación", Autores="terapia radiación", Revista="terapia radiación", TC="terapia radiación", SS="terapia radiación", CG="terapia radiación"
#7. #5 OR #6
#8. #4 AND #7
Límites: 2000- actualidad

Buscadores generales

De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “endnote”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo C. Clasificación de la calidad de la evidencia científica (SIGN)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos)
4	Opiniones de expertos

Anexo D. Artículos incluidos en la revisión sistemática de 2009

Estudios	Cita	N _{RIO}	Nivel evidencia
CRC localmente avanzado	Willet CG, Shellitto PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC. Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. J clin Oncol.1991;9:843-9.	42	3
	Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. Ann Surg Oncol.2002;9(2):177-85.	25	3
	Ferenschild FT, Vermaas M, Nuyttens JJ, Graveland WJ, Marinelli AW, van der Sijp JR, et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. Dis Colon Rectum.2006;49(9):1257-65.	27 HDR-IOERT	3
	Gunderson LL, Martin JK, Bèart RW, Nagorney DM, Fieck JM, Wieand HS, et al. Intraoperative and external beam irradiation for locally advanced colorectal cancer. Ann Surg.1988;207(1):52-60.	51	3
	Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R, et al. Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent colorectal cancer. Dis Colon Rectum.1996;39(12):1379-95.	123	3
	Pezner RD, Chu DZ, Wagman LD, Vora N, Wong JY, Shibata SI.Resection with external beam and intraoperative radiotherapy for recurrent colon cancer. Arch Surg.1999;134(1):63-7.	11	3
	Willett CG, Suit HD, Tepper JE, Mankin HJ, Convery K, Rosenberg AL, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer.1991;68(2):278-83.	20	3
	Farouk R, Nelson H, Gunderson LL. Aggressive multimodality treatment for locally advanced irresectable rectal cancer. Br J Surg.1997;84(6):741-9.	Narrativa	4
	Chawla AK, Kachnic LA, Clark JW, Willett CG. Combined modality therapy for rectal and colon cancer. Semin Oncol. 2003;30(4 Suppl 9):101-12.	Narrativa	4
	Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz-González JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. Radiother Oncol.2002;62(2):201-6.	100	3
	Williams CP, Reynolds HL, Delaney CP, Champagne B, Obias V, Joh YG, et al. Clinical results of intraoperative radiation therapy for patients with locally recurrent and advanced tumors having colorectal involvement. Am J Surg. 2008;195(3):405-9.	40	3

Estudios	Cita	N _{rio}	Nivel evidencia
CRC localmente recurrente	Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum.2001;44(12):1749-58.	33	2
	Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. Ann Surg Oncol.2002;9(2):177-85.	73	3
	Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2001;49(5):1267-74.	51	3
	Hashiguchi Y, Sekine T, Sakamoto H, Tanaka Y, Kazumoto T, Kato S, et al. Intraoperative irradiation after surgery for locally recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol. 1999;42:886-93	27	3
	Alekziar KM, Zelefsky MJ, Paty PB, Guillem J, Saltz LB, Cohen AM, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2000;48(1):219-26.	74 HDR-IORT	3
	Hu KS, Harrison LB. Results and complications of surgery combined with intra-operative radiation therapy for the treatment of locally advanced or recurrent cancers in the pelvis. Semin Surg Oncol.2000;18(3):269-78.	Narrativa	4
	Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, Olsen DR, Giercksky KE. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer. a need for randomised studies. Eur J Cancer.2000;36(7):868-74.	80	3
	Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. Surg Oncol Clin N Am.2003;12(4):993-1013,ix.	Narrativa	4
	Martínez-Mongue R, Nag S, Martin EW. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. Cancer.1999;86:236-47.	28	4
	Abuchaibe O, Calvo FA, Azinovic I, Aristu J, Pardo F, Alvarez-Cienfuegos J. Intraoperative radiotherapy in locally advanced recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1993;26(5):859-67.	27	3
	Noyes RD, Weiss SM, Krall JM, Sause WT, Owens JR, Wolkov HB, et al. Surgical complications of intraoperative radiation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group experience. J Surg Oncol.1992;50(4):209-15.	43	3
	Magrini S, Nelson H, Gunderson LL, Sim FH. Sacropelvic resection and intraoperative electron irradiation in the management of recurrent anorectal cancer. Dis Colon Rectum.1996;39(1):1-9.	16	3
	Jimenez RE, Shoup M, Cohen AM, Paty PB, Guillem J, Wong WD. Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal cancer. Dis Colon Rectum.2003;46(12):1619-25.	55	3
	Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, Kaufman DS, Daly WJ. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. Ann Surg.1998;228(2):194-200.	73	3
	Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley FW, Timke C, et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2006;65(3):773-9.	67	3
	Wallace HJ 3rd, Willett CG, Shellito PC, Coen JJ, Hoover HC Jr. Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. J Surg Oncol.1995;60(2):122-7.	41	3
	Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, Weaver AL, Dozois RR, Ilstrup DM, et al. Cancer. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer.1995;75(4):939-52.	42	3

Fuente: Skandarajah et al. (44)

Anexo E. Artículos incluidos en la revisión sistemática de 2012

Estudios	Cita	Técnica	N	Nivel evidencia
CRC localmente avanzado	Masaki T, Takayama M, Matsuoka H, Abe N, Ueki H, Sugiyama M, et al. Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. <i>Langenbecks Arch Surg.</i> 2008;393(2):173-80.	IOERT	19	1
	Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pelissier S, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: Results of the French multi-institutional randomized study. <i>Radiotherapy and Oncology.</i> Radiother Oncol.2011;98(3):298-303.	IOERT	68	1
	Kusters M, Valentini V, Calvo FA, Krempien R, Nieuwenhuijzen GA, Martijn H, et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. <i>Ann Oncol.</i> 2010;21(6):1279-84.	IOERT	605	2
	Valentini V, Coco C, Rizzo G, Manno A, Crucitti A, Mattana C, et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. <i>Surgery.</i> 2009;145(5):486-94.	IOERT	29	3
	Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. <i>Ann Surg.</i> 2008;248(4):592-8.	IOERT	146	3
	Roeder F, Treiber M, Oertel S, Dinkel J, Timke C, Funk A, et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2007;67(5):1381-8.	IOERT	243	3
	Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J, Garcia-Sabrido JL, Gomez-Espi M, Del Valle E, et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2006;64(4):1122-8.	IOERT	115	3
	Ferenschild FT, Vermaas M, Nuytens JJ, Graveland WJ, Marinelli AW, van der Sijp JR, et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. <i>Dis Colon Rectum.</i> 2006;49(9):1257-65.	HDR-IOERT	30	3
	Krempien R, Roeder F, Oertel S, Roebel M, Weitz J, Hensley FW, et al. Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2006;66(4):1143-51.	IOERT	210	3
	Nuytens JJ, Kolkman-Deurloo IK, Vermaas M, Ferenschild FT, Graveland WJ, De Wilt JH, et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2004;58(1):106-12.	HDR-IOERT	18	3
	Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Fukasawa M, Saguchi T, Yasuda S, et al. Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. <i>Eur J Surg Oncol.</i> 2004;30(7):750-8.	IOERT	99	3
	Ratto C, Valentini V, Morganti AG, Barbaro B, Coco C, Sofo L, et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. <i>Dis Colon Rectum.</i> 2003;46(1):59-67.	IOERT	19	3
	Mannaerts GH, Martijn H, Crommelin MA, Dries W, Repelaer van Driel OJ, Rutten HJ. Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2000;47(2):425-33.	IOERT	38	3
	Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, Kaufman DS, Daly WJ. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. <i>Ann Surg.</i> 1998; 228:194-200.	IOERT	73	3
	Huber FT, Stepan R, Zimmermann F, Finl U, Molls M, Siewert JR. Locally advanced rectal cancer: resection and intraoperative radiotherapy using the flab method combined with preoperative or postoperative radiochemotherapy. <i>Dis Colon Rectum.</i> 1996;39:774-9.	HDR-IOERT	38	3
	Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC,. Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. <i>J clin Oncol.</i> 1991;9:843-9.	IOERT	42	3

Estudios	Cita	Técnica	N	Nivel evidencia
CRC localmente recurrente	Haddock MG, Miller RC, Nelson H, Pemberton JH, Dozois EJ, Alberts SR, et al. COMBINED MODALITY THERAPY INCLUDING INTRAOPERATIVE ELECTRON IRRADIATION FOR LOCALLY RECURRENT COLORECTAL CANCER. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011;79(1):143-50.	IOERT	607	3
	Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Goozen AW, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. Ann Surg Oncol. 2008;15(7):1937-47.	IOERT	147	3
	Vermaas M, Nuytens JJ, Ferenschild FT, Verhoef C, Eggermont AM, de Wilt JH. Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients. Radiother Oncol. 2008;87(3):357-60.	IOERT HDR- IOERT	11	3
	Nuytens JJ, Kolkman-Deurloo IK, Vermaas M, Ferenschild FT, Graveland WJ, De Wilt JH, et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(1):106-12.	HDR- IOERT	19	3
	Hashiguchi Y, Sekine T, Kato S, Sakamoto H, Nishimura Y, Kazumoto T, et al. Indicators for surgical resection and intraoperative radiation therapy for pelvic recurrence of colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2003;46(1):31-9.	IOERT	39	3
	Pezner RD, Chu DZ, Ellenhorn JD. Intraoperative radiation therapy for patients with recurrent rectal and sigmoid colon cancer in previously irradiated fields. Radiother Oncol. 2002;64(1):47-52.	IOERT	15	3
	Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, Olsen DR, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. Radiother Oncol. 2002;62(2):207-13.	IOERT	59	3
	Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, Liao K, Paty PB, Cohen AM, et al. Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. Dis Colon Rectum. 2002;45(5):585-92.	HDR- IOERT	100	3
	Lindel K, Willett CG, Shellito PC, Ott MJ, Clark J, Grossbard M, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. Radiother Oncol. 2001;58(1):83-7.	IOERT	49	3
	Martinez-Monge R, Nag S, Martin EW. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. Cancer 1999;86:236-47.	IOERT HDR- IOERT	51	3
	Valentini V, Morganti AG, De Franco A, Coco C, Ratto C, Battista Doglietto G, et al. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma: prognostic factors and long term outcome. Cancer 1999;86:2612-24.	IOERT	11	3
	Eble MJ, Lehnert T, Treiber M, Latz D, Herfarth C, Wannenmacher M. Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma. Radiother Oncol 1998;49:169-74.	IOERT	31	3
	Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, Weaver AL, Dozois RR, Ilstrup DM, et al. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. Cancer 1995;75:939-52	IOERT	42	3
	Willet CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. J clin Oncol 1991;67:1504-8.	IOERT	30	3

Fuente: Mirnezami et al. (45)

Anexo F. Tablas de evidencia: RIO en el tratamiento del cáncer colorrectal primario localmente avanzado

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
Dubois (47) Francia (2011) Nivel evidencia: 1-	<p>-OBJETIVO: Evaluar la eficacia y tolerancia de la RIO en pacientes con CRLA tratados previamente con RT preoperatoria.</p> <p>-DISEÑO: Ensayo clínico aleatorio (fase III, abierto, multicéntrico)</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Adenocarcinoma de recto infiltrante, >18 años, status WHO ≤2, distancia entre el margen anal y el tumor <12 cm, tumor >4cm de diámetro o parcialmente adherido a estructuras vecinas, presencia de nodos palpables en los tejidos pararectales, pacientes tratados con 40Gy de RT preoperatoria durante 4 semanas en buen estado para poder realizar cirugía y posiblemente prolongar el tiempo operatorio.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Cáncer de ano, tumores multifocales, presencia de metástasis, tumores pélvicos o digestivos previamente tratados con cirugía o RT o ambas, enfermedades crónicas con peor pronóstico, riesgo de irresecabilidad quirúrgica.</p> <p>-PERIODO: 1993-2001</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 142 (140) 72 RIO vs 68 Control</p> <p>-Edad media (años): 63,4 (62,5 RIO vs 64,5)</p> <p>-Sexo: Hombres: 75% (77,8% RIO vs 72,1%) Mujeres: 25% (22,2% RIO vs 27,9%)</p> <p>-Estadio: T3: 90% (88,8% RIO vs 91,1%) T4: 7,1% (6,9% RIO vs 7,3%) Perdido: 2,8% (4,1% RIO vs 1,4%) N0: 66,4% (63,8% RIO vs 68,2%) N+: 31,3% (33,3% RIO vs 29,5%)</p> <p>-Tamaño máx (cm): ≤4cm: 26,6% (31,3% RIO vs 21,3%) >4cm: 55,5% (50,7% RIO vs 60,7%)</p> <p>-Histología (diferenciación): Bien: 30% (27,8% RIO vs 32,4%) Moderado: 53,6% (58,3% RIO vs 48,5%) Mal: 2,9% (2,8% RIO vs 2,9%) Componente Mucinoso: 2,1% (2,8% RIO vs 1,5%) Total mucinoso :3,6% (2,8% RIO vs 4,4%) Otros: 3,6% (4,2% RIO vs 2,9%) Perdidos: 3,6% (1,4% RIO vs 5,9%)</p> <p>-Distancia tumor-margen anal: ≤5 cm: 32,5% (30,5% RIO vs 33,8%) >5 cm: 65,7% (68% RIO vs 63,2%)</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 60,1 RIO vs 61,2</p> <p>-Pérdidas de seguimiento: RIO 2 pac</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 40Gy (20 fracc/4 sem) incluye toda la pelvis, el perineo hasta el borde superior del S1. <40Gy: 0% RIO vs 1,5% ≥40Gy: 100% RIO vs 98,5%</p> <p>-Resección: técnicas de preservación de esfínter: Resección anterior del recto (TME) con anastomosis colorrectal: 51,4% RIO vs 54,4% Resección anterior del recto (TME) con anastomosis coloanal: 25% RIO vs 26,5% Resección abdominoperineal: 22,2% RIO vs 17,6% Colostomía: 40,3% RIO vs 36,8%</p> <p>-RIOe:18Gy (vol irradiado 60-90 mm de diámetro y 20mm de profundidad). Modalidad: transporte del paciente a la sala de radiación (T medio fuera del quirófano 28,3± 8,4 min) (15-60min).</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: si regresión tumor <50% (25% RIO vs 19,1%). Protocolo: 5-FU ± Ác Folinico: 44,4% RIO vs 69,2% FUOL: 44,4% RIO vs 30,8% LVFU2±irinotecan: 11,1% RIO vs 0%</p> <p>Grupo control: 68 RT + resección Grupo Intervención: 72 (68) RT + resección + RIO</p>	<p>EFICACIA: -CL 5 años: 91,8 % RIO vs 92,8% (p=0,6) -RL: 8,5% RIO vs 5,8% -MD 5 años: 31,1% RIO vs 30,2% (p=0,6) -SG 5 años: 69,8% RIO vs 74,8% -SLE 5 años: 63,7% RIO vs 63,1% -M: 26,4% 32,8% RIO VS 20,5% -ME: 17,85% 21,4% RIO vs 14,7%</p> <p>SEGURIDAD: -Comp. Agudas: -Rotura anastomosis: 8,5% RIO vs 4,4% (p=0,49) -Retraso cicatrización: 7,0% RIO vs 2,9% (p=0,44) -Reintervención: 11,3% RIO vs 8,8% (p=0,63) -Infecciones: 9,9% RIO vs 11,8% (p=0,71) -Comp. Postoperatorias: 29,6% RIO vs 19,1%(p=0,15) -Complicaciones médicas: 7,0% RIO vs 2,9% (p=0,44) -Otras (absceso pelvis, ataque cardíaco, síndrome confusional, osteonecrosis sacro): 7,0% RIO vs 4,4% (p=0,71) -Complicaciones letales intraoperatorias: 0% RIO vs 1,5% -T hospitalización: (p=0,42) 22,8±14,3 RIO vs 20,9±11,8 días</p>	<p>A pesar de no demostrar una mejora significativa en el control local y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de recto avanzado tratados con RT preoperatoria con/sin RIO, confirman la viabilidad técnica, la necesidad de evaluar el efecto de la RIO con dosis >18Gy y reservar este tratamiento para los casos avanzados con alto riesgo de recurrencia local.</p>

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones															
Masaki (49) Japón (2010) Nivel evidencia: 1- *Masaki (48) 2008 N=44 (41) 19 RIO vs 22	<p>-OBJETIVO: Comparar los resultados oncológicos y funcionales de la preservación del nervio pélvico autónomo (PNAP) + disección de los ganglios linfáticos laterales (LLND) con/sin RIO en pacientes con cáncer de recto avanzado bajo.</p> <p>-DISEÑO: Ensayo clínico aleatorio</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: >20 años y ≤75, borde inferior del tumor localizado por debajo del peritoneo, extensión del tumor más allá de las capas musculares o afectación de los ganglios linfáticos del mesorrecto, buena función hepática, renal, pulmonar y cardíaca, no tratamiento previo para enfermedad avanzada del colon u otras enfermedades.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Pacientes con metástasis en órganos distantes.</p> <p>-PERIODO: 2000-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 58 (55) 28 RIO vs 27 Control</p> <p>-Edad (años): 20-50: 9% (10,7% RIO vs 7,4%) 51-65: 49% (46,4% RIO vs 51,8%) 66-75: 41,8% (42,8% RIO vs 40,7%)</p> <p>-Sexo: Hombres: 71% (75% RIO vs 66,6%) Mujeres: 29% (25% RIO vs 33,3%)</p> <p>-Estadio: T1-2: 16,3% (14,2% RIO vs 18,5%) T3: 83,6% (85,7% RIO vs 81,4%) N+: 72,7% (60,7% RIO vs 85,1%) N-: 27,2% (39,2% RIO vs 14,8%) Metástasis ganglios laterales: N+: 20% (17,8% RIO vs 22,2%) N-: 75% (75% RIO vs 74%)</p> <p>-Márgenes resección: R0: 91% (89% RIO vs 93%) R1: 9% (11% RIO vs 7%)</p> <p>-Histología (diferenciación): Bien: 41,8% (42,8% RIO vs 40,7%) Moderado: 56,3% (57,1% RIO vs 55,5%) Mal: 0% Mucinoso: 1,8% (0% RIO vs 3,7%)</p> <p>-Distancia al margen anal (cm): ≤2,0: 7,2% (7,1% RIO vs 7,4%) 2,1-4,0: 25,4% (25% RIO vs 26%) ≥4,1: 67,2% (67,8% RIO vs 66,6%)</p> <p>-Grado de circunferencia: ≤1/2: 34,5% (35,7% RIO vs 33,3%) >1/2: 65,4% (64,2% RIO vs 66,6%)</p> <p>-T intervención medio (min): 513±13 RIO vs 409±11 (p<0,00,1)</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 37 Rango (2-104)</p> <p>-Pérdidas seguimiento: no indica</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: ninguno</p> <p>-Resección: TME (100%). Preservación nervio autonómico: Completa: 89% RIO vs 0% Unilateral: 11% RIO vs 78% Parcial: 0% RIO vs 22%</p> <p>-RIOe: 18-20Gy (energía 6-12MeV) administrada a los plexos nerviosos pélvicos preservados, bilateralmente y por separado. Modalidad: transporte del paciente a la sala de radiación (Unidad exclusiva)</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: a partir de 2003 en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos (estadio III) (Tegafur/uracilo + leucovorin) 33% RIO vs 40,7%</p> <p>Grupo control: 28 LLND bilateral + PANP limitada</p> <p>Grupo intervención: 28 LLND bilateral + PANP completa + RIO</p> <table><tr><th></th><th>G Int</th><th>G Cont</th></tr><tr><td>RIO</td><td>100%</td><td>--</td></tr><tr><td>QTa</td><td>33%</td><td>40,7%</td></tr><tr><td>RT</td><td>---</td><td>---</td></tr><tr><td>TOT</td><td>28</td><td>28</td></tr></table>		G Int	G Cont	RIO	100%	--	QTa	33%	40,7%	RT	---	---	TOT	28	28	<p>EFICACIA: -CL 5 años: 89,2% RIO vs 88,8% -RL 5 años: 10,7% RIO vs 11,1% -MD 5 años: 26,3% RIO vs 13,6% -SG 5 años*: 64% RIO vs 58% (p=0,344) -SLE 5 años*: 60% RIO vs 68% (p=0,529) -ME 5 años*: 15,7% RIO vs 18% (p=0,523)</p> <p>SEGURIDAD: -Rotura anastomosis: 17,8% RIO vs 7,4% -Absceso intrapélvico: 17,8% RIO vs 11,1% -Obstrucción intestino: 10,7% RIO vs 11,1% -Hemorragia (ml): 996±130 RIO vs 970±84 -Transfusión sangre: 54% RIO vs 44% -Duración de la presencia de catéter urinario (días)*: 8±1 RIO vs 13±3 -Medicación para la función urinaria*: 0% RIO vs 21% Grupo RIO ausencia de estenosis uretral, fractura pélvica o neuropatía periférica</p>	<p>Los autores consideran que la PANP+LLND presenta los resultados similares a la resección de los nervios autonómicos + LLND. Sugieren que la RIO puede resultar útil para ampliar la indicación de PANP completa con LLND en tumores avanzados de recto bajo.</p> <p>*ganglio linfático lateral (LLN): ganglios localizados a lo largo de las arterias ilíacas y en el espacio obturador.</p> <p>*PANP completa: preservación completa del plexo hipogástrico superior y de los nervios hipogástricos, del sacro y de los plexos pélvicos.</p> <p>*PANP limitada: PANP unilateral (preservación del plexo hipogástrico superior y de los nervios unilaterales del hipogastrio, sacro y pelvis) y PANP parcial (preservación parcial de los nervios del sacro y pelvis)</p>
	G Int	G Cont																		
RIO	100%	--																		
QTa	33%	40,7%																		
RT	---	---																		
TOT	28	28																		

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones												
Kusters (50) Países Bajos, Italia, España, Alemania. (2010) Nivel evidencia: 2-	-OBJETIVO: Analizar los resultados del tratamiento combinado del cáncer de recto localmente avanzado (LARC) de 4 centros de referencia europeos con amplia experiencia en radioterapia intraoperatoria (RIO) -DISEÑO: Análisis combinado de series de casos retrospectivo y multicéntrico -CRITERIOS INCLUSIÓN: Tumores de recto localmente avanzado -CRITERIOS EXCLUSIÓN: Pacientes con metástasis a distancia -PERIODO: principios 1990 hasta 2005 (desde que implantan el programa de RIO en el centro) -CONFLICTO INTERÉS: no -FINANCIACIÓN: no	-N= 605 -Edad media (años): 62 (22-86) -Sexo: Hombres: 64% Mujeres: 36% -Estadio: T3+: 71% T4: 29% (p<0,001) N0: 66% N+: 34% -Tamaño (cm): no indica -Histología: no indica -Margen de resección: R0: 70% R1/2: 11% -Distancia tumor-margen anal: <5 cm: 45% >5,1 cm: 55% -Seguimiento medio (meses): 62 Rango (10-164) (p<0,001) -Perdidas de seguimiento: no indica	*El tratamiento neoadyuvante y adyuvante varió a lo largo de los años en los 4 centros. Los principios básicos del tratamiento fueron: -Tratamiento neoadyuvante: RT: 36% 45-50,4Gy (fracc 1,8-2,0 Gy) QRT: 64% Base en 5-FU (p<0,001) -Resección: Preservación del esfínter: 62% Radical: 48% (p<0,001) -RIOe boost: 10-12,5Gy (energía 8-12MeV) Modalidad (no indica) -Tratamiento adyuvante: QTa (Base en 5-FU): 42% (p<0,001) RT: 0% <table><tr><th colspan="3">Neoady</th><th>Adyuv</th></tr><tr><th>RT</th><th>RQT</th><th>RIO</th><th>QTa</th></tr><tr><td>36%</td><td>64%</td><td>100%</td><td>42%</td></tr></table>	Neoady			Adyuv	RT	RQT	RIO	QTa	36%	64%	100%	42%	EFICACIA: -CL 5 años: 88% -RL 5 años: 12% (el 55% de los pacientes R+ no desarrollan RL) -MD 5 años: 29,2% -SG 5 años: 67,1% S específica 5 años: 73,5% -SLE 5 años: --- -ME años: --- Factores de riesgo asociados a RL: no descenso del estadio, ganglios linfáticos +, márgenes + y no QT adyuvante. Factores de riesgo asociados a MD: sexo masculino, estadio T4 preoperatorio, no descenso del estadio, ganglios + y márgenes +. Factores de riesgo de muerte: >70 años, sexo masculino, no descenso del estadio, ganglios +, márgenes resección + y no QT adyuvante. SEGURIDAD: No indica	Los autores consideran prometedores los resultados globales del tratamiento combinado del cáncer de recto localmente avanzado (LARC), añadir QT al tratamiento posiblemente pueda mejorar las tasas de recurrencia local. Los 4 centros de referencia mejoraron las tasas de RL y supervivencia con el tratamiento combinado del LARC. Administrar QRT para obtener un descenso del estadio y facilitar la resección quirúrgica debe ser el primer paso. La QT adyuvante podría reducir las tasas de RL en la mayoría de los pacientes. LARC: definido como la elevada probabilidad de afectación del margen circunferencial
Neoady			Adyuv														
RT	RQT	RIO	QTa														
36%	64%	100%	42%														

Autor	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
Localización					
Sadahiro (51)					
Japón (2004)					
Nivel de evidencia: 3					
	-OBJETIVO: Comparar los resultados del tratamiento combinado RQT + RIO con la cirugía en el CRLA	-N= 166	-Tratamiento neoadyuvante: RT: 67,6% 20Gy (2.0Gy/dia, 10 fracc) (1991-1998) QRT: 32,3% 20Gy + UFT (1999-2001)	EFICACIA -CL 5 años: 98% RIO vs 84% -RL 5 años: 2% RIO vs 16% (p=0,002) -MD: 20% RIO vs 20% -SG 5 años: 79% RIO vs 58% (p=0,002) -SLE 5 años: 71% RIO vs 54% (p=0,004) -M: 1% RIO vs 3%	El tratamiento combinado con RT (20Gy)+RIO para el cáncer de recto localmente avanzado (T3-4Nx) reduce de manera significativa la tasa de recidiva local y mejora su pronóstico. La combinación de la RT neoadyuvante con la QT (5-FU) mejora la viabilidad de la preservación del esfínter sin incrementar los efectos adversos.
	-DISEÑO: Serie de casos comparadas prospectiva	-Sexo: Hombres: 80,8% RIO vs 69,2% Mujeres: 19,2% RIO vs 30,8%	-Resección: Anterior baja (preservación esfínter) (LAR): 53,5% RIO vs 54,4% Abdominoperineal (APR): 46,5% RIO vs 45,5%	SEGURIDAD -Complicaciones: 34% RIO vs 29% -Obstrucción intestinal: 0% RIO vs 1,5% -Fallo anastomosis (colostomía temporal): 6% RIO vs 4,4% -Infección: 23% RIO vs 12% -Hemorragia: 3% RIO vs 1,4% -Neumonía: 1% RIO vs 5,8% -Fallo cardíaco: 1% RIO vs 0% -Infarto cerebral: 1% RIO vs 0% -Disfunción neurogénica de la vejiga: 2% RIO vs 4%	
	-CRITERIOS INCLUSIÓN: Tumores T3-4, Nx, MO en el tercio medio o inferior del recto (10-12 cm hasta el margen anal).	-Estadio: T0-1: 3% RIO vs 0% T2: 26,3% RIO vs 23,5% T3: 58,6% RIO vs 63,2% T4: 12,2% RIO vs 13,2% N0: 66,7% RIO vs 60,3% N1: 22,2% RIO vs 23,5% N2: 11,1% RIO vs 16,2%	-RIOe: 17,3 Gy (15-25Gy) (6-9 MeV) 15Gy: 74,7% 20Gy: 5% 25Gy: 20%	-Toxicidad: escala NCI-CTC (National Cancer Institute common toxicity criteria). <i>Toxicidad Grupo I (RT / RQT)</i> Grado 1-2: Leucopenia: 16% RT vs 40% Nauseas: 43% RT vs 59% QRT (p<0,001) Trombocitopenia: 7% RT vs 15% QRT AST: 15% RT vs 12% QRT Diarrea: 13% RT vs 28% QRT Nauseas: 12% RT vs 50% QRT Vómitos: 0% Estomatitis: 0% Grado 3 o 4: 0%	
	-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica		-Tratamiento adyuvante: QTa (5-FU + Tegafur) 52,5% RIO vs 44,1% RT: ningún paciente		
	-PERIODO: 1991-2001	-Tamaño medio (cm): 4,3±1,5 RIO vs 4,5±2,1	Grupo I: 99 RQT + Resección + RIO		
	-CONFLICTO INTERÉS: no indica	-Histología: no indica	Grupo II: 68 Resección		
	-FINANCIACIÓN: no indica	-Márgenes de resección: no indica			
		-Localización: 1/3 medio: 40,4% RIO vs 47% 1/3 inferior:59,6% RIO vs 53%			
		-Seguimiento medio (meses): 67 RIO vs 83 (p<0,001) Rango (12-144 RIO vs 16-146)			
		-Perdidas seguimiento: no indica			
				</	

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones												
Calvo (42) España (2013) Nivel de evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Comparar los resultados de la cirugía laparoscópica y abierta como parte del tratamiento combinado RQT+ RIO en el CRLA</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Tumores T3-4 y/o N+, sin enfermedad extrapélvica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 2005-2010</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: beca del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad)</p> <p>*Resultados de toda la cohorte</p>	<p>-N= 125</p> <p>-Edad media (años): 63 (31-86)</p> <p>-Sexo: Hombres: 58% Mujeres: 42%</p> <p>-Tipo tumor (localización): Recto: 100%</p> <p>-Estadio: T3: 74% T4: 26% N0: 10% N+: 90%</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Márgenes de resección: R0: 94% R+: 6% (presencia de células tumorales a <2mm entre la parte más externa del tumor o ganglio linfático y el margen de resección)</p> <p>-Localización: Recto inferior (<5 cm): 33% Recto medio (5-10 cm): 57% Recto superior (10-15 cm): 10%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 59,6 Rango (7,8-90)</p> <p>-Perdidas seguimiento: ninguna</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 100% (50,4Gy)(fracc 1,8Gy/ 5-6 sem) QT: 100% (FOLFOX-4)</p> <p>-Resección: Resección abdominoperineal (APR) 29%, resección anterior 6%, resección anterior baja (LAR) 42%, resección anterior ultrabaja 23% Escisión total mesorrectal (TME): 95% completa, 5% incompleta</p> <p>-RIOe: 12,5Gy (10-15Gy) (6-18MeV) Modalidad: acelerador lineal no exclusivo 10-12,5Gy: en R0 15Gy: en R1</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: 78% (5-FU±leucovorin)</p> <table><tr><th colspan="3">Neoady</th><th>Adyuv</th></tr><tr><th>RT</th><th>RQT</th><th>RIO</th><th>QTa</th></tr><tr><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>78%</td></tr></table>	Neoady			Adyuv	RT	RQT	RIO	QTa	100%	100%	100%	78%	<p>EFICACIA -CL 5 años: 94% -RL 5 años: 5,6% -MD: 18% -SG 5 años: 81,9% -SLE 5 años: 74,1% -M: 16,8% (21) -ME: 12,8% (16) *CL, SG y SLE: sin diferencias significativas entre ambas modalidades de cirugía (laparoscópica o abierta)</p> <p>SEGURIDAD -Complicaciones intraoperatorias: 13% (Laparoscopia 32% vs abierta 44%) Hemorragia: 3,2% Perforación GI: 0,8% Anastomosis: 0,8% Daño uréteres:0,8% Daño nervio: 0,8% Perforación: 0,8% Otras: 5,6%</p> <p>-Complicaciones postoperatorias: 40% (Laparoscopia 32% vs abierta 44%) Rotura anastomosis: 4% Infección incisión: 12% Absceso: 2,4% Obstrucción/íleo: 4% Dehiscencia: 4,8% Fistula: 8,8% Otras: 4%</p> <p>-Toxicidad aguda ≥3: 25% (Lapara 25% vs abierta 25%)</p> <p>-Toxicidad crónica ≥3: 8% (Lapara 7% vs abierta 7%) -Estancia media hospitalaria (días): 9 (7 laparosc vs 11) -Tiempo medio intervención (min): 290 (270 Lap vs 302) -Hemorragia (ml): 300 (200 lap vs 350) *sin diferencias significativas entre ambas modalidades de cirugía (laparoscópica o abierta) con respecto a la toxicidad intraoperatoria, aguda o crónica</p>	Los autores consideran que la cirugía laparoscópica como parte del tratamiento combinado del CRLA con RQT+RIO es posible, y que presenta un riesgo aceptable de complicaciones postoperatorias, menor estancia hospitalaria y una eficacia a largo plazo similar que la cirugía abierta.
Neoady			Adyuv														
RT	RQT	RIO	QTa														
100%	100%	100%	78%														

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																																																						
Pacelli (46) Italia (2013) Nivel de evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Evaluar los resultados a corto y largo plazo, de una experiencia unicentro, del tratamiento combinado del cáncer de recto.</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos retrospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Adenocarcinoma en el recto (0-15 cm del borde anal)</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Pacientes sometidos a cirugía paliativa, procedimiento Hartmman o escisión transanal</p> <p>-PERIODO: 1998-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 338 (234)</p> <p>-Edad (años): <65: 47% ≥65: 53%</p> <p>-Sexo: Hombres: 55,5% Mujeres: 44,5%</p> <p>-Tipo tumor (localización): Recto: 100%</p> <p>-Diámetro (cm): <4,0: 30,4% ≥4,0: 69,6% -Estadio:</p> <p>T1: 1% T2: 30% T3: 52% T4: 17% N0: 56,5% N+: 43,5%</p> <p>-Márgenes de resección: R0: 68,8% R+: 1,7% (extensión del tumor continua o discontinua, o presencia de ganglios + a menos de 1mm del margen de resección) Sin datos: 29,5%</p> <p>-Localización: Recto inferior (0-5 cm): 31% (no RIO) Recto medio (5,1-10 cm): 23% Recto superior (10,1-15 cm): 46%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 59 Rango (5-138)</p> <p>-Perdidas seguimiento: 19 pac (5,6%)</p> <p>NOTA: se excluyen las características y resultados de los pacientes con tumores localizados en el recto inferior por no ser tratados con RIO.</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: QRT: 66,7% (45-50,4Gy)(mitomicina C+ 5-FU)</p> <p>-Resección: R. anterior (AR): 68% R. abdominoperineal (APR): 32%</p> <p>-RIOe: 37,6% (88 pac) 10Gy (6MeV) Modalidad: no indica</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: no indica</p> <table><tr><th colspan="2">Neoady</th><th>Adyuv</th></tr><tr><th>RQT</th><th>RIO</th><th>QTa</th></tr><tr><td>66,7%</td><td>37,6%</td><td>---</td></tr></table> <p>*Los pacientes con tumores en el recto medio e inferior, clasificados como T1-T2N+ o T3-T4N0/N+ en la evaluación preoperatoria son candidatos a QRT neoadyuvante y posiblemente a RIO.</p> <p>*Los pacientes con tumores en el recto inferior, considerados T1-T2N0 en la evaluación prepatológica considerados resecables son sometidos a cirugía sin QRT neoadyuvante ni RIO.</p>	Neoady		Adyuv	RQT	RIO	QTa	66,7%	37,6%	---	<p>EFICACIA* -CL 5 años: --- -RL 5 años: 6,1% -MD: --- -SG 5 años: 80% -SLE 5 años: 73,1% -M: 2,3% (en los pacientes tratados con RIO, no se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento) -ME: % *Factores predictores de peor SG y RL: ganglios + y margen de resección +</p> <p>SEGURIDAD -Compl. Postoperatorias: Total graves: 12,7% Total RIO: 12,5% (11/88) Total QRT-no RIO: 13,5% (9/68)</p> <p>-Complicaciones graves según localización tumor:</p> <table><tr><th></th><th>Medio</th><th>Bajo</th></tr><tr><td>Hemorragia</td><td>0%</td><td>1,9%</td></tr><tr><td>Rotura anastomosis</td><td>3,8%</td><td>1,9%</td></tr><tr><td>Absceso pélvico</td><td>0%</td><td>5,1%</td></tr><tr><td>Embolia pulmonar</td><td>0%</td><td>1,3%</td></tr><tr><td>Infección pulmonar</td><td>2,6%</td><td>0,7%</td></tr><tr><td>Oclusión intestinal</td><td>1,3%</td><td>1,9%</td></tr><tr><td>Sepsis</td><td>1,3%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Infección incisión</td><td>3,8%</td><td>4,5%</td></tr><tr><td>Fistula</td><td>1,3%</td><td>1,9%</td></tr><tr><td>Infección urinaria</td><td>2,6%</td><td>1,9%</td></tr><tr><td>Infarto</td><td>0%</td><td>0,7%</td></tr><tr><td>Estancia hospitalaria (días)</td><td>10%</td><td>11%</td></tr><tr><td>T. (min) operación</td><td>246%</td><td>251%</td></tr><tr><td>Transfusión</td><td>28%</td><td>43%</td></tr></table> <p>-En los pacientes tratados con RIO no se observó daño en los uréteres o neuropatía cognitiva.</p> <p>*resultados de los pacientes con cáncer de recto medio e inferior por ser los únicos sometidos a RIO</p>		Medio	Bajo	Hemorragia	0%	1,9%	Rotura anastomosis	3,8%	1,9%	Absceso pélvico	0%	5,1%	Embolia pulmonar	0%	1,3%	Infección pulmonar	2,6%	0,7%	Oclusión intestinal	1,3%	1,9%	Sepsis	1,3%	0%	Infección incisión	3,8%	4,5%	Fistula	1,3%	1,9%	Infección urinaria	2,6%	1,9%	Infarto	0%	0,7%	Estancia hospitalaria (días)	10%	11%	T. (min) operación	246%	251%	Transfusión	28%	43%	<p>La extensión de la escisión mesorrectal debería ajustarse en función de la localización del tumor y del uso de quimioterapia neoadyuvante, combinada con RIO en tumores de recto medio-bajo avanzados.</p> <p>No han podido formular ninguna conclusión sobre el impacto de la RIO en la supervivencia a largo plazo, debido a que ésta se administra en pacientes tratados con QRT neoadyuvante con factores pronósticos negativos.</p> <p>Consideran que la RIO puede ayudar a mejorar el CL de la enfermedad en pacientes en los que no se produce una reducción del estadio tumoral tras la administración de QRT o en pacientes con enfermedad avanzada hallada en intraoperatoriamente, sin incrementar las complicaciones relacionadas con la radiación.</p>
Neoady		Adyuv																																																									
RQT	RIO	QTa																																																									
66,7%	37,6%	---																																																									
	Medio	Bajo																																																									
Hemorragia	0%	1,9%																																																									
Rotura anastomosis	3,8%	1,9%																																																									
Absceso pélvico	0%	5,1%																																																									
Embolia pulmonar	0%	1,3%																																																									
Infección pulmonar	2,6%	0,7%																																																									
Oclusión intestinal	1,3%	1,9%																																																									
Sepsis	1,3%	0%																																																									
Infección incisión	3,8%	4,5%																																																									
Fistula	1,3%	1,9%																																																									
Infección urinaria	2,6%	1,9%																																																									
Infarto	0%	0,7%																																																									
Estancia hospitalaria (días)	10%	11%																																																									
T. (min) operación	246%	251%																																																									
Transfusión	28%	43%																																																									

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones												
Mathis (52) EE.UU. (Mayo Clinic) (2008) Nivel evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Determinar el impacto de la RT externa, QT, resección quirúrgica y RIO en la supervivencia, recurrencia, así como en la tasa e intensidad de complicaciones en pacientes con cáncer colorrectal localmente irresecable.</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos prospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Adenocarcinomas de colon o recto primarios avanzados (T4N0-2) considerados irresecables, tratamiento multidisciplinario que incluya RIO, seguimiento mínimo de 12 meses tras la cirugía. Los pacientes con metástasis no se excluyen si ésta se presenta en un solo órgano y puede ser extirpada en el tiempo quirúrgico y RIO.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1981-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 155 (146)</p> <p>-Edad media (años): 58,4 (19,2-89,1)</p> <p>-Sexo: Hombres: 65% Mujeres: 35%</p> <p>-Tipo tumor (localización): Colon: 27% Recto: 73%</p> <p>-Estadio (clínico): T4: 100% N0: 53% N1: 31% N2: 16% M0: 89% M1: 11%</p> <p>-Tamaño (cm): no indica</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Márgenes de resección: R0: 68% R1: 19% R2: 12%</p> <p>-Distancia tumor-margen anal: no indica</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 44,4 Rango (1-22,2)</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 99% (50,4Gy)(fracc 1,8Gy/ 5-6 sem) QT: 5% (5-FU±leucovorin (78%) y FOLFOX o FOLFIRI (22%))</p> <p>-Resección: <u>C. Recto:</u> Resección abdominoperineal (APR) 66%, resección anterior baja (LAR) 26%, Hartmann 7%, proctocolectomía total 1% <u>C. colon:</u> Hemicolectomía 40%, sigmoidectomía o resección anterior 40%, Hartmann 10%, APR 3%, colectomía transversa 2,5%</p> <p>-RIOe: 12,5Gy (7,5-25Gy) Modalidad: no indica 7,5-10Gy: en R0 10-12,5Gy: en R1 12,5-25Gy: en R2</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: 40% (5-FU±leucovorin y FOLFOX o FOLFIRI)</p> <table><tr><th colspan="2">Neoady</th><th colspan="2">Adyuv</th></tr><tr><th>RT</th><th>QT</th><th>RIO</th><th>QTa</th></tr><tr><td>99%</td><td>5%</td><td>100%</td><td>40%</td></tr></table>	Neoady		Adyuv		RT	QT	RIO	QTa	99%	5%	100%	40%	<p>EFICACIA -CL 5 años: 86% -RL 5 años: 19% -MD 3,7 años: 47% -SG 5 años: 52% -SLE 5 años: 43% -M: 58,9% -ME: 45,2% Factores predictores de mejora en SG: Edad (≤8), RT neoadyuvante, QTa, margen de resección R0 o R1 y estado N0-1 (patológico) Factores predictores de mejora en SLE: Edad (≤58), y clasificación M0 (clínica y patológica)</p> <p>SEGURIDAD -Complicaciones agudas (<30 días): 8% (n=12) Mortalidad 0% Anastomosis (absceso/fístula) 3% Obstrucción intestinal 3% Dehiscencia <1% Lesión uretral <1%</p> <p>-Complicaciones tardías (>30 días): 53% (n=77) -Toxicidad grave (3-4 escala CTCAE): 22% (n=32) Neuropatía periférica 19% 2%* Obstruc intestinal 14% 10%* Obstrucc uretral 12% 6%* Infección 9% 3%* Fístula con absceso 8% 0%* Disfunción vejiga 7% <1%* Disfunción sexual 6% 1%* Enteritis/proctitis 3% 0%* Absceso pélvico o abdominal 3% 1%*</p> <p><small>*complicaciones tardías totales y clasificadas grado 3-4 CTCAE del tratamiento combinado</small></p>	Los autores consideran que el tratamiento multidisciplinario con RT, resección quirúrgica con RIO y QTa para el cáncer colorrectal localmente irresecable obtiene un excelente control local de la enfermedad y una excelente supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, sin mortalidad operatoria y con una morbilidad perioperatoria aceptable.
Neoady		Adyuv															
RT	QT	RIO	QTa														
99%	5%	100%	40%														

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																					
Roeder (53) Krempien (54) Alemania (2007-2006) Nivel evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Analizar el patrón de recurrencias pélvicas del CRLA tras el tratamiento combinado consistente en TME, RIO y QRT pre/post- operatoria.</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos retrospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con riesgo medio/alto de CRLA (T3/4 con invasión perirectal >5cm o N+), metástasis en el hígado potencialmente resecables.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1991-2004</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no</p> <p>-FINANCIACION: parcial (beca German Cancer Aid)</p>	<p>-N= 243</p> <p>-Edad media (años): 61 (26-81)</p> <p>-Sexo: Hombres: 68,7% Mujeres: 31,3%</p> <p>-Estadio: T2: 12,7% T3: 65,8% T4: 20,1% N0: 39,5% N1: 36,6% N2: 23,8%</p> <p>-Tamaño (cm): no indica</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Márgenes de resección: R0: 92,2% R1: 6,5% R2: 1,2%</p> <p>-Localización en el recto: <5 cm: 44,8% >5 cm: 55,1%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 59 Rango (2-177)</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: RQT: 36,2% (41,4Gy)(fracc 1,8Gy/día) (5-FU ó capecitabina)</p> <p>-Resección:TME Resección anterior baja (LAR): 61% Resección abdominoperineal (APR): 39%</p> <p>-RIOe: 10,4Gy (100%) Modalidad: quirófano exclusivo, con acelerador lineal fijo integrado (Mevatron ME) 10Gy (R0), 12Gy (R1), 15Gy (R2)</p> <p>-Tratamiento adyuvante: RQTa: 50,2% 41,4Gy (50,2%) 5-FU+leucovorin ó 5-FU (44%)</p> <table><tr><th colspan="2">Neoady</th><th>Adyuv</th></tr><tr><th>RQT</th><th>RIO</th><th>RQTa</th></tr><tr><td>36%</td><td>100%</td><td>50%</td></tr></table>	Neoady		Adyuv	RQT	RIO	RQTa	36%	100%	50%	<p>EFICACIA -CL 5 años: 92%</p> <table><tr><th>R0</th><th>R1-2</th></tr><tr><td>94%</td><td>72%</td></tr></table> <p>-RL 5 años: 7% -MD 5 años: 5% -SG 5 años: 69%</p> <table><tr><th>R0</th><th>R1-2</th></tr><tr><td>74%</td><td>55%</td></tr></table> <p>-SLE 5 años: 66%</p> <table><tr><th>R0</th><th>R1-2</th></tr><tr><td>70%</td><td>0%</td></tr></table> <p>-M: no indica -Factor pronóstico de CL: margen de resección (R). -Factores pronósticos independientes de SG y SLE: estadio, margen de resección y el grado.</p> <p>SEGURIDAD Toxicidad aguda (escala CTC) .Grado ≥3: 16% Diarrea 5% Nauseas-vómitos 4% Efectos hematológicos 6% Efectos dermatológicos 4% Absceso/alt cicatrización 6% Dehiscencia de la anastomosis rectal 4% .Grado 4: 0%</p> <p>Toxicidad tardía (5-10 años) (escala RTOG/ EORTC): .Grado ≥3: 10% 14% Gastrointestinales*: 6% 10% Obstrucc uretral: 2% 2% Disfunción neurogénica de la vejiga: 3% 3% *efectos gastrointestinales incluye: diarrea, proctitis, constricción del lugar anastomosis, obstrucción intestinal y fistula.</p>	R0	R1-2	94%	72%	R0	R1-2	74%	55%	R0	R1-2	70%	0%	<p>Los autores consideran que el tratamiento multidisciplinar con TME y RIO combinado con QRT pre/post operatoria presenta un excelente control local de la enfermedad en pacientes con riesgo alto o intermedio de CRLA.</p> <p>Aunque el estado de los márgenes de resección sigue siendo uno de los factores de mayor impacto en el fracaso local, los resultados tras la utilización de la RIO parecen alentadores.</p> <p>El espacio presacral es la localización de mayor riesgo de fracaso local en pacientes con CRLA, aunque de la dosis con la RIO puede reducir el porcentaje de recidivas en ese área.</p> <p>El refuerzo con RIO permite reducir la dosis de RT entre 20% y un 25% sin comprometer las tasas de control local a largo plazo y con una morbilidad a corto/ largo plazo inducida por radiación baja.</p>
Neoady		Adyuv																								
RQT	RIO	RQTa																								
36%	100%	50%																								
R0	R1-2																									
94%	72%																									
R0	R1-2																									
74%	55%																									
R0	R1-2																									
70%	0%																									

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones												
Díaz-González (55) España (2006) Nivel evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Analizar factores predictores de respuesta y de supervivencia libre de enfermedad del tratamiento local multidisciplinar (QRT neoadyuvante + cirugía+ RIO) del CRLA.</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos retrospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Adenocarcinoma de recto (T3-4N0 o cualq TN+), no QT o RT previa en la pelvis.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Comorbilidad grave o antecedentes de enfermedad previa o concomitante, carcinoma de piel, carcinoma de cérvix in situ, resección completa sincrónica in situ, cáncer de colon T1 en los 5 años anteriores. Pacientes con enfermedad avanzada que precisan exanteración o resección multiorgánica o evidencia de metástasis a distancia.</p> <p>-PERIODO: 1995-2001</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: beca de la Fundación Ramón Areces</p>	<p>-N= 123 (115)</p> <p>-Edad media (años): 66 (26-82)</p> <p>-Sexo: ratio H/M (2:1) Hombres: 66% Mujeres: 33%</p> <p>-Estadio: T2: 7% T3: 83% T4: 10%</p> <p>-Tamaño (cm): no indica</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Márgenes de resección: no indica</p> <p>-Distancia (media) tumor-margen anal: 7 cm</p> <p>-Localización en el recto: 0-5 cm: 35,6% 6-11 cm: 56,5% ≥12 cm: 7,8%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 36,9 Rango (6-83,4)</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 50,4Gy (100%) (45-50,4Gy)(fracc 1,8Gy/día/5-6 sem) QT: 95% 1995-1998: 5-FU (37%) 1998-2001: Tegafur (57%)</p> <p>-Resección (cirugía radical): Sin criterios estrictos para seleccionar del tipo de procedimiento quirúrgico ó la distancia del margen distal Preservación esfínter: 60%</p> <p>-RIOe boost: 12,5Gy espacio presacro (100%) Modalidad: transporte del paciente a la sala de radioterapia</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: 57% (5-FU+leucovorin)</p> <table><tr><th colspan="3">Neoady</th><th>Adyuv</th></tr><tr><th>RT</th><th>QT</th><th>RIO</th><th>QTa</th></tr><tr><td>100%</td><td>95%</td><td>100%</td><td>57%</td></tr></table> <p><small>*no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con 5-FU y Tegafur respecto a la dosis RT, duración QT, tipo cirugía, dosis RIO y QTa u otras características basales.</small></p>	Neoady			Adyuv	RT	QT	RIO	QTa	100%	95%	100%	57%	<p>EFICACIA -CL 3 años: 94% -RL 3 años: 6,1% -MD 3 años: 21% -SG 3 años: 74% -SLE 3 años: 74% -M 3 años: 4,5% (5) Factores de riesgo de SLE: Sexo masculino y residuos macroscópicos (R2)</p> <p>SEGURIDAD Toxicidad aguda: escala RTOG/EORTC Grado 3-4: 37% Dermatitis 22% Sint. Gastrointestinales 20% Anemia 1,7% Prolongación hospitalización: 37% Complicaciones quirúrgicas más frecuentes: infección, pseudo-oclusión intestinal, infección tracto urinario.</p> <p><small>*toxicidad gastrointestinal 3-4 fue más frecuente en los pacientes tratados con Tegafur</small></p>	Los autores concluyen que los pacientes con CRLA tratados con QRT neoadyuvante, cirugía y RIO obtienen excelentes resultados. Sugieren la estratificación de los pacientes en función del sexo y de los hallazgos del estado patológico tras la QRTa.
Neoady			Adyuv														
RT	QT	RIO	QTa														
100%	95%	100%	57%														

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones									
Calvo (56) España (2002) Nivel de evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Analizar la experiencia unicéntrica del tratamiento del CRLA (T3-4Nx) utilizando un refuerzo de RIO en el espacio presacro seguido de QRTa</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos prospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Tumores de recto T3-4Nx (infiltración 0-15 cm), candidatos a cirugía sin evidencia de enfermedad sistémica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1995-2000</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 100</p> <p>-Edad media (años): 63 (28-82)</p> <p>-Sexo: Hombres: 65% Mujeres: 35%</p> <p>-Estadio: T3: 90% T4: 10% N0: 44% N+: 36%</p> <p>-Tamaño (cm): no indica</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Márgenes de resección: no indica</p> <p>-Localización en el recto: <5 cm: 37% 6-11 cm: 53% ≥12 cm: 10%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 23 Rango (3-59)</p>	<p>-Tratamiento neoadyuvante: RQT: 100% 45-50,4Gy (fracc 1,8Gy/día) (5-FU 43% ó Tegafur 51%)</p> <p>-Resección: Resección anterior (AR): 59% APR: 41%</p> <p>-RIOe boost: 12,5Gy (5-15Gy) (energía 6-18MeV) (94%) Modalidad: transporte del paciente. (T medio fuera del quirófano 25 min) (18-65min).</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: 52% (5-FU+leucovorin)</p> <table><tr><th colspan="2">Neoady</th><th>Adyuv</th></tr><tr><th>RQT</th><th>RIO</th><th>QTa</th></tr><tr><td>100%</td><td>94%</td><td>52%</td></tr></table>	Neoady		Adyuv	RQT	RIO	QTa	100%	94%	52%	<p>EFICACIA -CL 4 años: 94% -RL 5 años: 3% -MD 5 años: 14% -SG 4 años: 65% -SLE 4 años: 75% -M 5 años: 23% -ME 5 años: 13%</p> <p>SEGURIDAD Toxicidad aguda (escala RTOG/EORTC) .Grado 3-4: 20% Dermatitis 20% Anemia 2% Gastrointestinales (diarrea) 13% Fístula transrectal 2% Morbilidad postoperatoria* 30% Prolongación T hospitalización 13% (20 días aprox)</p> <p>*morbilidad postoperatoria incluye: dolor en la pelvis, infecciones, absceso pelvis, retraso cicatrización, trombosis y/o anastomosis.</p>	Consideran factible integrar de forma sistemática el refuerzo con RIO del espacio presacral en el tratamiento combinado intensivo del CRLA, incluyendo QRT neoadyuvante.
Neoady		Adyuv												
RQT	RIO	QTa												
100%	94%	52%												

CRLA: cáncer de recto localmente avanzado; RT: radioterapia neoadyuvante; QRT: radioquimioterapia neoadyuvante; QTa: quimioterapia adyuvante; TME: escisión total mesorrectal; CL: control local; RL: recurrencia local; MD: metástasis a distancia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; M: mortalidad; ME: mortalidad específica, RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Anexo G. Tablas de evidencia: RIO en el tratamiento del cáncer colorrectal recurrente

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																				
Calvo (43) España (2013) Nivel de evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Analizar factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal recurrente tras la resección quirúrgica y el tratamiento con RIO en las áreas de riesgo, con/sin RT.</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos retrospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con cáncer de recto recurrente (CRR) confirmado y sin enfermedad extrapélvica.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1995-2011</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: beca del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad)</p>	<p>-N= 60</p> <p>-Edad media (años): 55,7 (35-79)</p> <p>-Sexo: Hombres: 55% Mujeres: 45%</p> <p>-Localización Recto: 100% Posterior: 53% Lateral: 33% Anterocentral: 14%</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Tamaño medio (cm) recurrencia: 4,5 (2-9)</p> <p>-Márgenes de resección: R0: 63% R1: 37%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 36 Rango (2-189)</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 0</p>	<p>-Tratamiento previo: RT: 50% QTa: 60%</p> <p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 32% (30,6-50,4Gy)* QT: 47% (Tegafur)</p> <p>-Resección: Cirugía extensa: 63,4% Cirugía no extensa: 36,6%</p> <p>-RIOe boost: 12,5Gy (10-15Gy) (energía media: 12 MeV (6-18)) Modalidad: acelerador lineal no exclusivo (R0:10-12,5Gy; R1:15Gy)</p> <p>-Tratamiento adyuvante: RT: 15% QTa: 50%</p> <table><tr><th></th><th>Previo</th><th>Neoady</th><th>Adyuvant</th></tr><tr><td>RT</td><td>50%</td><td>32% 30-50Gy</td><td>15% Gy</td></tr><tr><td>QT</td><td>---</td><td>47%</td><td>---</td></tr><tr><td>RIO</td><td>---</td><td>100% 12,5Gy</td><td>---</td></tr><tr><td>QTa</td><td>60%</td><td></td><td>50%</td></tr></table> <p>*Dosis media RT: -pacientes previamente radiados: 30,6Gy -pacientes no radiados: 45Gy</p>		Previo	Neoady	Adyuvant	RT	50%	32% 30-50Gy	15% Gy	QT	---	47%	---	RIO	---	100% 12,5Gy	---	QTa	60%		50%	<p>EFICACIA -CL 5 años: 44% -RL 5 años: 46,6% -MD 5 años: 47% -SG 5 años: 43% -SLE 5 años: 37% -M 5 años: 66,7% (40) -ME 5 años: 55% (33)</p> <p>*Factores asociados con peor SG: resección R1 y la fragmentación del tumor</p> <p>SEGURIDAD Escala RTOG/EORTC: -Toxicidad aguda ≥3: 42% Fistula GI: 7% Absceso: 2% Infección de la incisión: 8% Neuropatía periférica: 8% Toxicidad cardíaca: 8% Toxicidad pulmonar: 8%</p> <p>-Toxicidad crónica ≥3: 20% Gastrointestinal: 10% Neuropatía periférica: 10% Mortalidad: 8%</p> <p>*Los pacientes tratados con cirugía extensa presentaron mayor porcentaje de complicaciones perioperatorias , mayor tiempo en la UCI y de hospitalización.</p>	<p>Consideran que el tratamiento integrado con radioterapia externa, resección radical y la no fragmentación del tumor mejora el control local del cáncer recto recurrente. Además la fragmentación del tumor puede ser compensada con radioterapia externa.</p> <p>Indican que un grupo significativo de pacientes con recidivas colorrectales se podrían beneficiar del tratamiento integrado con RT, cirugía extensa y RIO.</p>
	Previo	Neoady	Adyuvant																						
RT	50%	32% 30-50Gy	15% Gy																						
QT	---	47%	---																						
RIO	---	100% 12,5Gy	---																						
QTa	60%		50%																						

Autor	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																			
Localización																								
Roeder (64)	- OBJETIVO: Evaluar los resultados clínicos en términos de control de la enfermedad, supervivencia global y toxicidad así como los factores pronósticos en pacientes con cáncer de recto recurrente tras recibir tratamiento combinado con RIO.	-N= 113 (97)	- Tratamiento previo: RT: 44%	EFICACIA -CL 5 años: 41% Resultados a 3 años: (CL: 52%)	Los autores indican buenos resultados de CL y de SG en un elevado número de pacientes con tumores de recto recurrentes tras el tratamiento combinado con RIO, especialmente en el caso de presencia de márgenes positivos. Obtienen peores resultados de CL y de SG con la resección incompleta.																			
Alemania (2012)	- DISEÑO: Serie de casos retrospectiva	-Edad media (años): 56 (30-74)	- Tratamiento neoadyuvante: RT: 6% (41,4Gy) RQT: 41% (41,4 Gy + 5-FU)	<table><tr><td>R0</td><td>R1</td><td>R2</td></tr><tr><td>82%</td><td>41%</td><td>18%</td></tr></table>		R0	R1	R2	82%	41%	18%													
R0	R1	R2																						
82%	41%	18%																						
Nivel de evidencia: 3	- CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con tumores de recto localmente recurrentes.	-Sexo: Hombres: 61% Mujeres: 39%	- Resección: Anterior: 22% Abdominoperineal: 39% Exanteración pevis: 33% Otras: 6%	-RL 5 años: --- -MD 5 años: 47,4% -SG 5 años: 30% Resultados a 3 años: (SG:52%)																				
	- CRITERIOS EXCLUSIÓN: Diseminación irresecable o pérdida de seguimiento.	-Localización Recto: 100%	- RIOe boost: 10-20Gy (energía media: 8 MeV (6-18)) Modalidad: quirófano exclusivo con acelerador fijo integrado	<table><tr><td>R0</td><td>R1</td><td>R2</td></tr><tr><td>80%</td><td>37%</td><td>35%</td></tr></table>	R0	R1	R2	80%	37%	35%														
R0	R1	R2																						
80%	37%	35%																						
	- PERIODO: 1991-2006	-Histología: T1: 6% T2: 29% T3: 59% T4: 5%	*Pacientes previamente radiados: 15-20Gy RIO *Pacientes no radiados (RT adicional): 41Gy RT + 10-15Gy RIO	-M 5 años: 3,1% (90 días)																				
	- CONFLICTO INTERÉS: no	N0: 56% N+: 42%	- Tratamiento adyuvante: RT: 0% QTa: 34%	*Factor pronóstico de CL y SG: margen de resección																				
	- FINANCIACIÓN: no indica	M0: 95% M+: 5%	<table><tr><td></td><td>Previo</td><td>Neoady</td><td>Adyuvant</td></tr><tr><td>RT</td><td>44%</td><td>6%</td><td>0%</td></tr><tr><td>RQT</td><td>---</td><td>41%</td><td>8%</td></tr><tr><td>RIO</td><td>---</td><td>100%</td><td>---</td></tr><tr><td>QTa</td><td>---</td><td></td><td>34%</td></tr></table>		Previo	Neoady	Adyuvant	RT	44%	6%	0%	RQT	---	41%	8%	RIO	---	100%	---	QTa	---		34%	SEGURIDAD Alteración de la cicatrización: 20% Absceso/Fistula: 16% Retención urinaria: 12% Neuropatía: 8% Hemorragia: 6% Estenosis uretral: 3% Obstrucción intestinal: 3% Estenosis anal: 2% Hernia perineal: 1% Absceso catéter arterial: 1% Insuficiencia severa del esfínter: 1% Incontinencia urinaria: 1% Síndrome compartimental: 1% Efusión pleural: 1% Trombosis venosa: 1% Embolia pulmonar: 1%
	Previo	Neoady	Adyuvant																					
RT	44%	6%	0%																					
RQT	---	41%	8%																					
RIO	---	100%	---																					
QTa	---		34%																					
		-Márgenes de resección: R0: 37% R1: 33% R2: 30%	En pacientes sin historial previo de radiación, la RIO va precedida o seguida de RT. En caso contrario, la RIO se usa como único tratamiento de radiación.																					
		-Seguimiento medio (meses): 33 Rango (1-187)																						

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																										
Haddock (57) EE.UU. (Mayo Clinic) (2011) Nivel evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Evaluar la supervivencia, los patrones de recurrencia y los factores pronósticos en pacientes con CCR tratados con intención curativa (incluyendo R1Oe)</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos retrospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Recurrencia localmente avanzada en el lecho del tumor primario o en la región pélvica o ganglios para-aórticos.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1981-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 607</p> <p>-Edad media (años): 62 (21-87)</p> <p>-Sexo: Hombres: 61% Mujeres: 39%</p> <p>-Localización: Recto: 70% Colon: 30%</p> <p>-Estadio tumor: no indica</p> <p>-Histología: Adenocarcinoma: 99% Tumor carcinoide <1% Carcinoma neuroendocrino <1% Carcinoma células escamosas <1%</p> <p>-Margen de resección: R0: 37% (márgenes limpios) R1: 37% (afectación microscópica) R2: 26% (afectación macroscópica)</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 44</p>	<p>-Tratamiento previo: RT: 45% QT: 60%</p> <p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 91% (45,5Gy/ fracc 1,8-2,0Gy) QT: 81% (5-FU con/sin leucovorin o capecitabina)</p> <p>-Resección: Resección subtotal (R1-2) 12% Resección completa 85% No resección o bypass 1%</p> <p>-R1Oe: 15 Gy (7,5-30Gy) (6-20MeV) R0:12,5Gy, R1: 15Gy , R2: 20Gy *2 pac recibieron HDR-IORT (Iridio¹⁹²) Modalidad: quirófano exclusivo con acelerador lineal fijo de dedicación exclusiva (Clinac 18)</p> <p>-Tratamiento adyuvante: QTa: 18% RTa: 7% (50Gy)</p> <table><tr><th></th><th>Previo</th><th>Neoady</th><th>Adyuvant</th></tr><tr><td>RT</td><td>45%</td><td>91% 45,5Gy</td><td>7% 50Gy</td></tr><tr><td>QT</td><td>60%</td><td>81%</td><td>18%</td></tr><tr><td>R1O</td><td>---</td><td>99,7% 15Gy</td><td>---</td></tr></table> <p>*Pacientes previamente radiados (N=228): RT: 27,5 Gy (5,0-39,6Gy) R1O: 17,5Gy</p> <p>*Pacientes no radiados previamente: RT: 50,4Gy (8,4-65Gy) R1O: 12,5Gy</p>		Previo	Neoady	Adyuvant	RT	45%	91% 45,5Gy	7% 50Gy	QT	60%	81%	18%	R1O	---	99,7% 15Gy	---	<p>EFICACIA: -CL 5 años: 68%</p> <table><tr><th>R0</th><th>R1-2</th></tr><tr><td>79%</td><td>68%</td></tr></table> <p>-RL 5 años: 42% mayor frecuencia de recurrencias en pacientes previamente radiados y en R1 y R2. -MD 5 años: 53% -SG 5 años: 30% (16% a 10 años)</p> <table><tr><th>R0</th><th>R1</th><th>R2</th></tr><tr><td>46%</td><td>27%</td><td>16%</td></tr></table> <p>-SLE 5 años: no indica -M 5 años: <1% -ME 5 años: no indica</p> <p>-Factores predictores de supervivencia: no QT previa y resección R0 en el momento de la R1O</p> <p>SEGURIDAD:</p> <p>-Corto plazo: Lesión Infecciosa, absceso, fistula: 7% Fistula u obstrucción tracto gastrointestinal: 1%</p> <p>-Largo plazo: Obstrucción uretral: 3% Neuropatía: 3%</p> <p>-Complicaciones relacionadas con la R1O: 14%</p> <p>-Complicaciones relacionadas con el tratamiento: 37%</p>	R0	R1-2	79%	68%	R0	R1	R2	46%	27%	16%	<p>Los autores indican una amplia supervivencia a largo plazo y control de la enfermedad en pacientes con CCR recurrente, tratados con QRT, resección y R1O, y que la RT previa no es una contraindicación para esta modalidad de tratamiento combinado.</p> <p>En pacientes que no han sido radiados previamente recomiendan:</p> <p>QRT (50,4Gy/28 fracc + fluoropirimidina), resección y R1O.</p> <p>En pacientes radiados previamente recomiendan:</p> <p>RT (30Gy /15-17 fracc), resección y R1O.</p> <p>Limitar la dosis de R1O a 12,5Gy, reduce la toxicidad de los nervios periféricos.</p> <p>La falta de grupo control les impide establecer conclusiones definitivas sobre el impacto de la R1O en el control de la enfermedad y supervivencia.</p>
	Previo	Neoady	Adyuvant																												
RT	45%	91% 45,5Gy	7% 50Gy																												
QT	60%	81%	18%																												
R1O	---	99,7% 15Gy	---																												
R0	R1-2																														
79%	68%																														
R0	R1	R2																													
46%	27%	16%																													

Autor	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																
Localización																					
Dresen (58, 59)	- OBJETIVO: Evaluar los resultado del tratamiento intensivo combinado consistente en RQT neoadyuvante, resección extensa y RIO en pacientes con CRR	-N= 184 (147)* -Edad media (años): 62 (39-87) -Sexo: Hombres: 57,1% Mujeres: 42,9%	- Tratamiento previo: RT: 53,1% - Tratamiento neoadyuvante*: RT: 83,7% (50,4Gy o 30,6Gy) Paciente ya radiado: 30,6Gy Paciente no radiado: 50,4Gy QT: 59,2%	EFICACIA -CL 3 años: 57% <table><tr><th>R0</th><th>R1</th><th>R2</th></tr><tr><td>74,9%</td><td>29,2%</td><td>28,5%</td></tr></table> -RL 3 años: 43% -MD 3 años: --- -SG 3 años: 43,8% <table><tr><th>R0</th><th>R1</th><th>R2</th></tr><tr><td>58,7%</td><td>26,5%</td><td>24,1%</td></tr></table> -SLE 3 años: -- -M 3 meses: 8,2% -ME 3 años: ---	R0	R1	R2	74,9%	29,2%	28,5%	R0	R1	R2	58,7%	26,5%	24,1%	La resección radical (R0) es el factor predictivo más significativo de mejora de la supervivencia en pacientes con CRR.				
R0	R1	R2																			
74,9%	29,2%	28,5%																			
R0	R1	R2																			
58,7%	26,5%	24,1%																			
Países Bajos (2008)	- DISEÑO: Serie de casos retrospectiva	-Localización: Recto: 100% Presacro: 22,9% Posterolateral: 11,8% Anterolateral: 22,9% Anterior: 16,5% Anastomosis: 22,9% Perineal: 2,6% Otros (ganglios mesosigmoide): 0,6%	- Resección: Anterior baja (LAR) 17,7% Abdominoperinal (APR): 32,7% Abdominotransacral (ASR): 26,5% Exenteración pélvica: 11,6%		El tratamiento neoadyuvante (RQT) es la mejor opción para alcanzar la resección completa (R0).																
Nivel evidencia: 3	- CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con CRR en la pelvis sin metástasis identificadas	- CRITERIOS EXCLUSIÓN: Enfermedad irreseccable (crecimiento del tumor dentro de la S2 o superior), metástasis intraperitoneal, infiltración en el plexo neural y metastasectomía previa.	- RIOe: 10-17,5Gy (6-18 MeV) (92,5%) 0Gy: 7,5%; 10Gy: 49% (R0) 12,5Gy: 23,8% (R1); 15 Gy: 12,2% (R2 <2cm²); 17,5Gy: 7,5% (R2 >2cm²) Modalidad: 1994-2004: sala radioterapia exclusiva 2004-2005: equipo portátil en quirófano (Mobetron) 2006: quirófano exclusivo (Elektra SL-25)		La reirradiación es factible en pacientes que han sido radiados previamente como parte del tratamiento del cáncer de recto primario.																
	- PERIODO: 1994-2006	-Estadio tumor primario: I: 11,6% II: 46,3% III: 40,8%		SEGURIDAD - Hemorragia (media): 4750 mL (420-34 000) - T anestesia (medio): 375 min (170-660) incluye T RIO - Estancia hospitalaria (media): 19 días (2-105)	La reirradiación combinada con QT y RIO se puede administrar de manera segura, obteniendo una mejora de la supervivencia .																
	- CONFLICTO INTERES: no indica	-Histología: no indica	- Tratamiento adyuvante: QTa: 0%	- Corto plazo: Retención urinaria: 19,4% Absceso: 15% Lesión infecciosa: 11,4% Sepsis: 4% Infección urinaria: 3,3% Hemorragia, embolia: 2% Fistula, neumonía, incont. urinaria: 1,3% Mortalidad: 4,8%	*La clasificación de la localización de la recidiva del CRR es un predictor de potencial resecable y en consecuencia de curación de la enfermedad.																
	- FINANCIACIÓN: no indica	-Margen de resección: R0: 57,2% (márgenes limpios) R1: 23,1% (afectación microscópica) R2: 19,7% (>1cm², macroscópica)	<table><tr><th></th><th>Previo</th><th>Neoady</th><th>Adyuvant</th></tr><tr><td>RT</td><td>53%</td><td>84%</td><td>---</td></tr><tr><td>QT</td><td>---</td><td>59%</td><td>0%</td></tr><tr><td>RIO</td><td>---</td><td>92,5%</td><td>---</td></tr></table>		Previo	Neoady	Adyuvant	RT	53%	84%	---	QT	---	59%	0%	RIO	---	92,5%	---	- Largo plazo: Neuropatía extremidades inferiores: 21,4% Estenosis uréter: 5,3% Mortalidad: 8,2%	*El tratamiento del CRR posterior (presacro) obtiene peores resultados mientras que la localización anastomótica los mejores.
	Previo	Neoady	Adyuvant																		
RT	53%	84%	---																		
QT	---	59%	0%																		
RIO	---	92,5%	---																		
	*Kusters (59) evalúa los mismos pacientes tratando de determinar el papel de la localización de las recurrencias y su resecabilidad.	-Seguimiento medio (meses): 34 Rango (6-146) *37 pacientes excluidos: tumor irreseccable (crecimiento tumor hacia el interior S2 o superior), metástasis intraperitoneal, infiltración hacia el interior del plexo neural, metastasectomía.	*Protocolo tratamiento neoadyuvante: 1994-1999: RT (50,4Gy/28 fracc). Si RT previa, no reirradiación. 1997: reirradiación en pacientes ya radiados (30,6Gy/17 fracc) 1999-2004: RQT (5-FU+leucovorina) 2004-2006: RQT (capecitabina+oxiplatino o capecitabina)																		

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																
Treiber (60) Alemania (2004) Nivel evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Mejorar el control local del CRR y prevenir los síntomas de las recurrencias pélvicas con el tratamiento combinado consistente en cirugía, RIO y RT.</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos retrospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Cáncer de recto recurrente</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1991-2001</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 65</p> <p>-Edad media (años): 59</p> <p>-Sexo: Hombres: 47,7% Mujeres: 52,3%</p> <p>-Localización: Recto: 100% Anastomosis: 37% Presacro: 40% Pared lateral pélvica: 23%</p> <p>-Estadio tumor: M0: 68% M+: 32%</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Margen de resección: R0: 45% R1: 26% R2: 30%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 36</p>	<p>-Tratamiento previo: No indica</p> <p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 55% (41,4Gy) QT: 70,7% (Leucovorina + 5-FU)</p> <p>-Resección: LAR: 28% APR: 46% Resección Local: 26% (el tipo de procedimiento quirúrgico dependió de la localización y extensión del tumor y de la naturaleza de la cirugía previa)</p> <p>-RIOe: 12,5Gy (10-20Gy) (6-20MeV) Modalidad: acelerador exclusivo (Siemens Mevatron)</p> <p>-Tratamiento adyuvante: RTa: 28% (41,4Gy)</p> <table><tr><th></th><th>Previo</th><th>Neoady</th><th>Adyuvant</th></tr><tr><td>RT</td><td>---</td><td>55% 41,4Gy</td><td>28% 41,4Gy</td></tr><tr><td>QT</td><td>---</td><td>70,7%</td><td>---</td></tr><tr><td>RIO</td><td>---</td><td>100% 12,5Gy</td><td>---</td></tr></table>		Previo	Neoady	Adyuvant	RT	---	55% 41,4Gy	28% 41,4Gy	QT	---	70,7%	---	RIO	---	100% 12,5Gy	---	<p>EFICACIA: -CL 3 años: 68% R0: 78% a 5 años R1: 58% a 5 años R2: 29% a 5 años</p> <p>-RL 3 años: 23,1% (7,7% dentro del campo RIO)</p> <p>-MD 3 años: 46%</p> <p>-SG 5 años: 39% -SLE 5 años: --- -M 5 años: 27,7% -ME 5 años: 26,1%</p> <p>-Presencia de enfermedad residual: impacto negativo en CL</p> <p>SEGURIDAD: -Corto plazo (10 días): -Mortalidad: 0% -Dehiscencia/Absceso: sin aumentar</p> <p>-Largo plazo: Estenosis uréteres: 4,6% Neuropatía: 0% -Muertes: 26%</p> <p>Mejora del dolor: 100% (a los 10 días tras la cirugía+RIO)</p>	<p>Los autores consideran la RIO una técnica viable y segura, que parece mejorar el control local de la enfermedad recurrente.</p> <p>Destacan la paliación de dolor en todos los pacientes, efecto que asocian a la RIO.</p> <p>Indican la necesidad de realizar estudios de mayor tamaño y más a largo plazo para determinar el efecto de la RIO en la supervivencia.</p>
	Previo	Neoady	Adyuvant																		
RT	---	55% 41,4Gy	28% 41,4Gy																		
QT	---	70,7%	---																		
RIO	---	100% 12,5Gy	---																		

Autor	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
Localización					
Wiig (61)	-OBJETIVO: Evaluar el efecto de la combinación de la cirugía y la RIO en el tratamiento del CRR (resultados en función de la presencia de enfermedad residual)	-N= 107	-Tratamiento previo: RT: 0% QT: 0%	EFICACIA -CL 5 años: 44% -RL 5 años: 30%	Los autores concluyen que la extirpación macroscópica de las recurrencias tumorales mejora la supervivencia y que el efecto de la RIO no es uno de los principales.
Noruega (2002)		-Edad media (años): no indica			
Nivel evidencia: 3	-DISEÑO: Serie de casos comparadas, retrospectiva	-Sexo:	-Tratamiento neoadyuvante: RT: 100% (46Gy/fracc 2Gy) QT: 0%		
	-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con CRR sin metástasis				
	-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica		-Resección:		
	-PERIODO: 1990-1999				
	-CONFLICTO INTERES: no indica				
	-FINANCIACIÓN: no indica				

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																																																				
Mannaerts (62, 63) Países Bajos (2001-2002) Nivel evidencia: 3	<p>-OBJETIVO: Evaluar los resultados funcionales del tratamiento combinado con RT, resección y RIO en pacientes con CRR. Envío de un cuestionario sobre morbilidad y deterioro funcional y social.</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos retrospectiva</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con CRR</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1994-1999</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-N= 66 (39)</p> <p>-Edad media (años): 62 (41-84)</p> <p>-Sexo: Hombres: 62% Mujeres: 38%</p> <p>-Localización: Recto: 100%</p> <p>-Estadio tumor: no indica</p> <p>-Histología: no indica</p> <p>-Margen de resección: R0: 59% R1: 31% R2: 10%</p> <p>-Seguimiento medio (meses):</p> <p>-Tiempo medio (meses) intervención - envío cuestionario: 14 (4-60)</p>	<p>-Tratamiento previo: RT: 37,8% (50,4Gy) QT: no indica</p> <p>-Tratamiento neoadyuvante: RT: 72,7% (50Gy) QT: no indica</p> <p>-Resección: LAR: 15% APR: 26% Abdominosacra: 44% Exanteración: 15% Conducto íleo: 15%</p> <p>-RIOe: 66% (10-17,5Gy)* Modalidad: no indica</p> <p>-Tratamiento adyuvante: RTa: 10,6% (30Gy)</p> <table><tr><th></th><th>Previo</th><th>Neoady</th><th>Adyuvant</th></tr><tr><td>RT</td><td>37,8% 50,4Gy</td><td>72,7% 50Gy</td><td>10,6% 30Gy</td></tr><tr><td>QT</td><td>---</td><td>---</td><td>---</td></tr><tr><td>RIO</td><td></td><td>66% 10-17Gy</td><td></td></tr></table> <p>*31% recibieron HDR-IORT (10Gy)</p>		Previo	Neoady	Adyuvant	RT	37,8% 50,4Gy	72,7% 50Gy	10,6% 30Gy	QT	---	---	---	RIO		66% 10-17Gy		<p>EFICACIA No indica</p> <p>SEGURIDAD -Corto plazo: Comp. operatorias: 9% (lesión vejiga, uréter y uretra) Dificultad urinaria: 35% (requiere catéter y medicación) Hipotonía vejiga: 30% Incontinencia urgente: 2% Incontinencia (estrés): 3% Infección tracto urinario: 15% Fistula urogenital: 9% Hidronefrosis: 2%</p> <p>-Largo plazo: Fibrosis uréter: 3% Cistitis por radiación: 2%</p> <p>Cuestionario (tasa respuesta 59%)</p> <p>-Función urinaria:</p> <table><tr><th></th><th>Pre</th><th>Post</th></tr><tr><td>Disfunción urinaria*</td><td>22%</td><td>56%</td></tr><tr><td>Hipotonía vejiga</td><td>9%</td><td>43%</td></tr><tr><td>Sint. tracto urinario*</td><td>38%</td><td>78%</td></tr><tr><td>Incontinencia urgente*</td><td>28%</td><td>66%</td></tr><tr><td>Incontinencia (pañal)*</td><td>26%</td><td>52%</td></tr></table> <p>* Diferencias significativas</p> <p>-Función sexual:</p> <table><tr><th></th><th>Pre</th><th>Post</th></tr><tr><td>Actividad sexual*</td><td>68%</td><td>32%</td></tr><tr><td>Dolor/disconfort durante el acto sexual</td><td>8%</td><td>42%</td></tr><tr><td>Capacidad erección</td><td>79%</td><td>37%</td></tr><tr><td>Capacidad eyaculación*</td><td>70%</td><td>10%</td></tr><tr><td>Capacidad orgasmo*</td><td>72%</td><td>31%</td></tr></table> <p>* Diferencias significativas</p>		Pre	Post	Disfunción urinaria*	22%	56%	Hipotonía vejiga	9%	43%	Sint. tracto urinario*	38%	78%	Incontinencia urgente*	28%	66%	Incontinencia (pañal)*	26%	52%		Pre	Post	Actividad sexual*	68%	32%	Dolor/disconfort durante el acto sexual	8%	42%	Capacidad erección	79%	37%	Capacidad eyaculación*	70%	10%	Capacidad orgasmo*	72%	31%	<p>El tratamiento combinado del CRR produce una disfunción urogenital aceptable si se compara con el riesgo de progresión tumoral incontrolada. La continencia urinaria y la función sexual disminuyen en la mitad de los pacientes.</p> <p>El tratamiento combinado con RIO mejora el control local y la supervivencia de los pacientes con CRR, pero supone un gran impacto en la calidad de vida, en más de la mitad de los pacientes.</p> <p>La mayoría de los pacientes sufren a largo plazo morbilidad física, precisan ayuda para los cuidados diarios y presentan un considerable deterioro social.</p>
	Previo	Neoady	Adyuvant																																																						
RT	37,8% 50,4Gy	72,7% 50Gy	10,6% 30Gy																																																						
QT	---	---	---																																																						
RIO		66% 10-17Gy																																																							
	Pre	Post																																																							
Disfunción urinaria*	22%	56%																																																							
Hipotonía vejiga	9%	43%																																																							
Sint. tracto urinario*	38%	78%																																																							
Incontinencia urgente*	28%	66%																																																							
Incontinencia (pañal)*	26%	52%																																																							
	Pre	Post																																																							
Actividad sexual*	68%	32%																																																							
Dolor/disconfort durante el acto sexual	8%	42%																																																							
Capacidad erección	79%	37%																																																							
Capacidad eyaculación*	70%	10%																																																							
Capacidad orgasmo*	72%	31%																																																							

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones																																								
				<div>-Morbilidad a largo plazo:</div> <table><tr><th></th><th>Pre</th><th>Post</th></tr><tr><td>Fatiga*</td><td>41%</td><td>67%</td></tr><tr><td>Dolor perineal</td><td>42%</td><td>74%</td></tr><tr><td>Dolor neuropático en piernas*</td><td>21%</td><td>42%</td></tr><tr><td>Entumecimiento piernas</td><td>18%</td><td>49%</td></tr><tr><td>Perdida fuerza piernas*</td><td>13%</td><td>56%</td></tr><tr><td>Dificultad caminar*</td><td>10%</td><td>51%</td></tr></table> <div>*Diferencias significativas</div> <div>-Deterioro funcional:</div> <table><tr><th></th><th>Pre</th><th>Post</th></tr><tr><td>Invalidez de funciones*</td><td>22%</td><td>56%</td></tr><tr><td>Deterioro funcional* (ayuda activ diarias**)</td><td>0%</td><td>23%</td></tr></table> <div>*Diferencias significativas</div> <div>**Necesidad de asistencia en las actividades básicas diarias: vestirse, asearse, comer y caminar</div> <div>-Impacto vida social y laboral:</div> <table><tr><th></th><th>Post</th></tr><tr><td>Recuperar estilo de vida*</td><td>59%</td></tr><tr><td>Pérdida activ profesional</td><td>18%</td></tr><tr><td>Reincorporación mismo trabajo</td><td>18%</td></tr><tr><td>Incorporación trabajo más ligero</td><td>13%</td></tr></table> <div>*estilo de vida: aficiones, deporte, contacto social</div>		Pre	Post	Fatiga*	41%	67%	Dolor perineal	42%	74%	Dolor neuropático en piernas*	21%	42%	Entumecimiento piernas	18%	49%	Perdida fuerza piernas*	13%	56%	Dificultad caminar*	10%	51%		Pre	Post	Invalidez de funciones*	22%	56%	Deterioro funcional* (ayuda activ diarias**)	0%	23%		Post	Recuperar estilo de vida*	59%	Pérdida activ profesional	18%	Reincorporación mismo trabajo	18%	Incorporación trabajo más ligero	13%	
	Pre	Post																																											
Fatiga*	41%	67%																																											
Dolor perineal	42%	74%																																											
Dolor neuropático en piernas*	21%	42%																																											
Entumecimiento piernas	18%	49%																																											
Perdida fuerza piernas*	13%	56%																																											
Dificultad caminar*	10%	51%																																											
	Pre	Post																																											
Invalidez de funciones*	22%	56%																																											
Deterioro funcional* (ayuda activ diarias**)	0%	23%																																											
	Post																																												
Recuperar estilo de vida*	59%																																												
Pérdida activ profesional	18%																																												
Reincorporación mismo trabajo	18%																																												
Incorporación trabajo más ligero	13%																																												

CRR: cáncer de recto recurrente; RT: radioterapia neoadyuvante; QRT: radioquimioterapia neoadyuvante; QTa: quimioterapia adyuvante; TME: escisión total mesorrectal; CL: control local; RL: recurrencia local; MD: metástasis a distancia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; M: mortalidad; ME: mortalidad específica, RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Anexo H. Artículos excluidos

Cita	Motivo de exclusión
Valentini V, Coco C, Rizzo G, Manno A, Crucitti A, Mattana C, et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. <i>Surgery</i> . 2009;145(5):486-94.	<100 pacientes tratados con RIO
Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. <i>Surg Oncol Clin N Am</i> . 2003;12(4):993-1013, ix.	Revisión narrativa.
Treiber M, Oertel S, Weitz J, Krempien R, Bischof M, Wannenmacher M, et al. Intraoperative radiotherapy for rectal carcinoma. <i>Recent Results Cancer Res</i> . 2005;165:238-44.	Revisión narrativa.
Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2004;47(10):1599-606.	Utiliza braquiterapia (192 Ir).
Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, Liao K, Paty PB, Cohen AM, et al. Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2002;45(5):585-92.	Revisión narrativa.
Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, Tanaka Y, Nakamura T, Saguchi T, et al. Predictors of tumor downsizing and regression with preoperative radiotherapy alone and with concomitant tegafur/uracil (UFT) for resectable advanced rectal adenocarcinoma. <i>Hepatogastroenterology</i> . 2007;54(76):1107-12.	Evalúa marcadores pronósticos de la apoptosis (AI, p53,p21, ki-67).
Valentini V, De Paoli A, Gambacorta MA, Mantini G, Ratto C, Vecchio FM, et al. Infusional 5-fluorouracil and ZD1839 (Gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase I and II Trial (1839IL/0092). <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2008;72(3):644-9.	Evalúa la asociación del gefitinib al tratamiento combinado.
Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C, Nuyttens JJ, Marinelli AW, Wiggers T, et al. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2007;33(4):452-8.	Utiliza braquiterapia (192 Ir).
Rutten HJ, Mannaerts GH, Martijn H, Wiggers T. Intraoperative radiotherapy for locally recurrent rectal cancer in The Netherlands. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2000;26 Suppl A:S16-20.	Serie incluida en un estudio posterior. Serie de casos <100 pacientes.
Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2001;44(12):1749-58.	<100 pacientes tratados con RIO.
Haddock MG, Nelson H, Donohue JH, Taylor WE, Devine RM, Nagorney DM, et al. Intraoperative electron radiotherapy as a component of salvage therapy for patients with colorectal cancer and advanced nodal metastases. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2003;56(4):966-73.	Tamaño muestral <100 pacientes.

Cita	Motivo de exclusión
Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2002;9(2):177-85.	Serie incluida en un estudio posterior.
Doglietto GB, Ratto C, Valentini V. [Intraoperative radiotherapy (IORT) in the treatment of rectal cancer]. <i>Ann Ital Chir.</i> 2001;72(5):567-71.	No especifica características de la población (edad, sexo, histología, seguimiento, etc) N<100
Williams CP, Reynolds HL, Delaney CP, Champagne B, Obias V, Joh YG, et al. Clinical results of intraoperative radiation therapy for patients with locally recurrent and advanced tumors having colorectal involvement. <i>Am J Surg.</i> 2008;195(3):405-9.	Tamaño muestral <100 pacientes.
Mannaerts GH, Martijn H, Crommelin MA, Dries W, Repelaer van Driel OJ, Rutten HJ. Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2000;47(2):425-33.	Tamaño muestral <100 pacientes.
Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, Flatmark K, Giercksky KE. Salvage surgery for locally recurrent rectal cancer: total mesorectal excision during the primary operation does not influence the outcome. <i>Colorectal Disease.</i> 2011;13(5):506-11.	<100 pacientes tratados con RIO.
Pacelli F, Tortorelli AP, Rosa F, Bossola M, Sanchez AM, Papa V, et al. Locally Recurrent Rectal Cancer: Prognostic Factors and Long-Term Outcomes of Multimodal Therapy. <i>Annals of Surgical Oncology.</i> 2010;17(1):152-62.	Serie de casos. <100 pacientes tratados con RIO.
Kusters M, Holman FA, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Goszen AW, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. <i>Radiotherapy and Oncology.</i> 2009;92(2):221-5.	Pacientes incluidos en un estudio posterior
Kienle P, Abend F, Dueck M, Abel U, Treiber M, Riedl S. Influence of intraoperative and postoperative radiotherapy on functional outcome in patients undergoing standard and deep anterior resection for rectal cancer. <i>Dis Colon Rectum.</i> 2006;49(5):557-67.	Serie de casos. <100 pacientes tratados con RIO.
Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, Olsen DR, Giercksky KE. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer. a need for randomised studies. <i>Eur J Cancer.</i> 2000;36(7):868-74.	Resultados conjuntos para CRLA y CRR.
Pacelli F, Di Giorgio A, Papa V, Tortorelli AP, Covino M, Ratto C, et al. Preoperative radiotherapy combined with intraoperative radiotherapy improve results of total mesorectal excision in patients with T3 rectal cancer. <i>Dis Colon Rectum.</i> 2004;47(2):170-9.	<100 pacientes tratados con RIO.
Miller RC, Haddock MG, Petersen IA, Gunderson LL, Furth AF. Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2006;64(3):792-8.	Resultados conjuntos para CRLA y CRR.

Cita	Motivo de exclusión
Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. <i>Annals of Surgery</i> . 2003;237(4):502-8.	No indica la dosis de RIO administrada ni el número de pacientes tratados con RIO.
Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2001;49(5):1267-74.	Serie incluida en un estudio posterior.

